

Università degli Studi di Firenze

DOTTORATO DI RICERCA IN
"Fisiopatologia Clinica e dell'Invecchiamento"

CICLO XXV

COORDINATORE Prof. ssa Rosanna Abbate

**Effetti emodinamici della stimolazione ventricolare sinistra
endocardica nella terapia di resincronizzazione cardiaca**

Settore Scientifico Disciplinare MED/11

Dottorando

Dott. ssa Laura Perrotta

Tutore

Prof. Luigi Padeletti

Anni 2010/2012

Indice

Abstract	3
 Capitolo 1. La terapia di resincronizzazione cardiaca	
 1.1. Introduzione	 5
 Scopo della ricerca	 16
 1.2. Materiali e Metodi	 16
1.2.1. <i>Criteri di inclusione e raccolta dati</i>	16
1.2.2. <i>Impianto del pacemaker</i>	17
1.2.3. <i>Mappaggio elettroanatomico del ventricolo sinistro</i>	17
1.2.4. <i>Valutazione emodinamica tramite curve pressione volume</i>	20
1.2.5. <i>Protocollo di stimolazione</i>	22
1.2.6. <i>Analisi dei dati</i>	26
1.2.7. <i>Valutazione ecocardiografica</i>	27

1.3. Analisi statistica	28
1.4. Risultati	28
1.4.1. Mappe elettroanatomiche	28
1.4.2. Intervallo AV ottimale	30
1.4.3. Effetti della stimolazione biventricolare (EPI-CS e ENDO-CS)	31
1.4.4. Sito di stimolazione endocardico associato alla miglior risposta emodinamica (BEST LV)	34
1.4.5. Tempo di conduzione RV-LV e risposta emodinamica	38
1.5. Discussione	41
1.6. Conclusioni	51
Bibliografia	53

Abstract

Introduzione: La sede di stimolazione ventricolare sinistra (VS) è uno dei maggiori determinanti della risposta emodinamica alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT). Nel nostro studio abbiamo valutato in acuto l'effetto della stimolazione VS epicardica convenzionale e endocardica in diversi siti VS mediante a) mappaggio elettroanatomico e b) registrazione delle curve pressione volume (PV), al fine di determinare in quale sito di ritardo elettrico la stimolazione inducesse la miglior risposta emodinamica.

Metodi: Le curve PV VS sono state determinate tramite catetere a conduttanza in 4 siti endocardici VS (apice, parete medio-settale, laterale libera basale e media), prima dell'impianto di CRT in 10 pazienti. Il mappaggio elettroanatomico è stato effettuato mediante sistema NAVX (St. Jude Medical). Per ciascun sito è stato registrato il tempo di conduzione (TC) tra i 2 cateteri ventricolari destro (VD) e sinistro (misurato come il tempo tra il picco dell'onda R spontanea registrata dai 2 cateteri VD e VS). Sono stati testati 4 ritardi atrioventricolari.

Risultati: È stato osservato un significativo miglioramento della funzione sistolica con CRT in tutte le configurazioni di stimolazione LV, mentre le differenze nella funzione sistolica e diastolica tra il sito LV epicardico e il sito endocardico trasmurale sono risultate non significative. Il sito di stimolazione ottimale è risultato variabile tra i pazienti. Tuttavia, il posizionamento del catetere nel sito endocardico ottimale in ogni paziente ha migliorato significativamente la funzione sistolica LV in confronto alla stimolazione convenzionale CS (stroke volume 94 ± 28 ml versus 77 ± 22 ml, $p=0,023$). Inoltre il

sito di stimolazione con il massimo TC VD-VS è risultato associato ad un miglioramento dello stroke volume sovrapponibile a quello del sito identificato con una migliore ottimizzazione emodinamica individuale (41 ± 17 ml versus 44 ± 18 ml, $p=0.266$).

Il TC VD-VS registrato in ciascun sito è risultato correlare positivamente con un aumento dello stroke volume ($r=0.537$; $p<0.001$), stroke work ($r=0.642$; $p<0.001$) e dP/dt_{Max} ($r=0.646$; $p<0.001$) ottenuto con CRT.

Conclusioni: L'individuazione del sito ottimale di stimolazione endocardica LV comporta un incremento della performance cardiaca rispetto alla stimolazione convenzionale attraverso CS. Una risposta ottimale alla CRT può essere ottenuta posizionando l'elettrodo LV nel sito associato al massimo tempo di conduzione.

Capitolo 1

La terapia di resincronizzazione cardiaca

1.1. Introduzione

L'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco (SC) sono in costante aumento e, nonostante i progressi ottenuti in ambito terapeutico, la prognosi dei pazienti con SC sintomatico rimane sfavorevole, con un'aspettativa di vita media inferiore a 5 anni¹⁻³. Negli Stati Uniti lo SC è responsabile direttamente di circa 55 000 decessi e indirettamente di altre 230 000 decessi ogni anno. Nei pazienti con malattia di grado avanzato, il tasso di mortalità a 1 anno raggiunge il 90%.

La **terapia di resincronizzazione cardiaca** (CRT) è una valida opzione terapeutica in pazienti con SC cronico refrattario alla terapia medica ottimale e dissincronia elettromeccanica.

L'efficacia della CRT è stata dimostrata da numerosi studi clinici, non solo in termini di miglioramento della performance cardiaca, della qualità della vita, della tolleranza allo sforzo e della sintomatologia, ma soprattutto mediante una riduzione della frequenza delle ospedalizzazioni e della mortalità⁴⁻⁶.

Sino al 2010, **le linee guida internazionali** raccomandavano il ricorso alla CRT in classe I per i pazienti con forme di cardiomiopatia dilatativa di qualsiasi eziologia, sintomatici per SC (classe funzionale III-IV NYHA) nonostante terapia medica ottimale, in presenza di una grave compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, espressa da una frazione di eiezione (FE) $\leq 35\%$, e di un ritardo di conduzione ventricolare, documentato all'ECG da una durata del QRS $\geq 120\text{ms}$. Inoltre, in considerazione della dimostrata efficacia del defibrillatore nel ridurre la mortalità per morte cardiaca improvvisa, nei pazienti la cui aspettativa di vita sia superiore ad un anno e che soddisfino i criteri sopraelencati, è preferito nella pratica clinica l'impianto di un dispositivo biventricolare defibrillatore (CRT-D)⁷.

Recentemente, i risultati di alcuni trial randomizzati (REVERSE, MADIT CRT e RAFT)⁸⁻¹⁰ hanno indotto un aggiornamento delle linee guida europee con estensione dell'indicazione anche ai pazienti con SC in classe II e durata del QRS $\geq 150\text{ms}$ ¹¹.

La terapia elettrica si propone di migliorare la performance meccanica cardiaca mediante una resincronizzazione dell'attività ventricolare, riducendo il ritardo

meccanico interventricolare e intraventricolare mediante una differente sequenza di attivazione (**Fig. 1**).

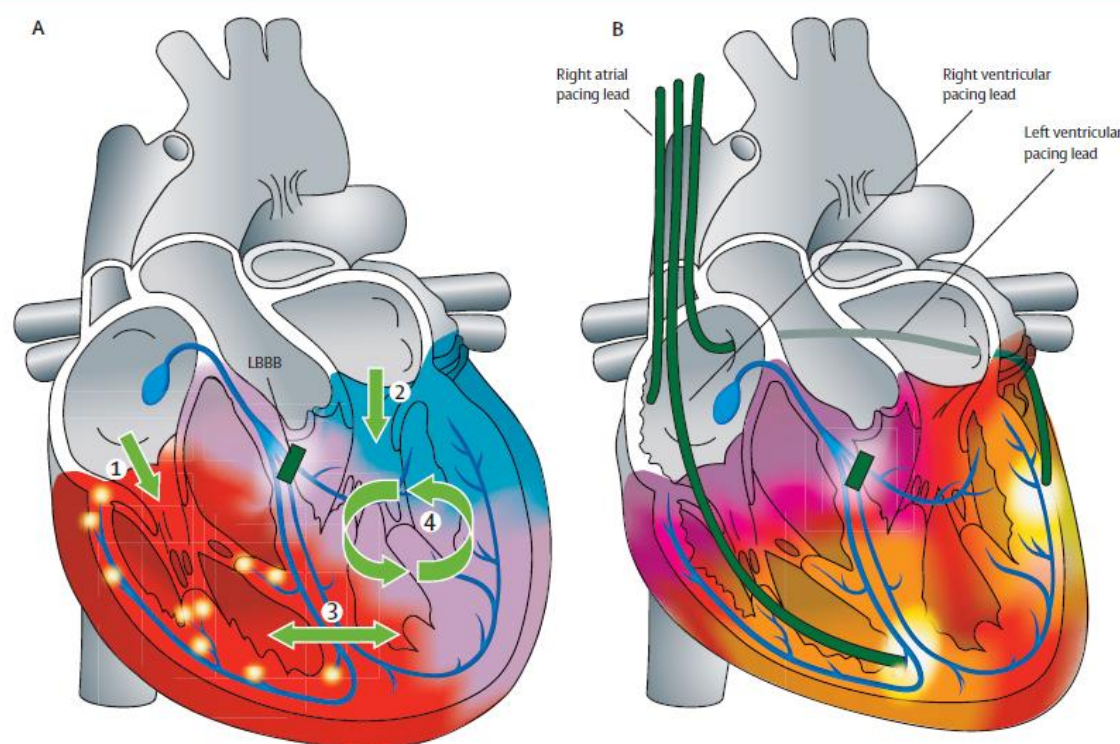


Figura 1: Relazione tra sistema di conduzione cardiaco, dissinchronia meccanica e CRT.

A) I disturbi di conduzione elettrica presenti nei pazienti con SC inducono dissinchronia meccanica a diversi livelli: atrio-ventricolare (1,2), interventricolare (3) e intraventricolare (4). **B)** La CRT, attraverso la stimolazione biventricolare atrio guidata, ristabilisce la sincronia cardiaca a tutti i livelli indicati, migliorando la performance ventricolare (Da Holzmeister J, Leclercq C: Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet* 2011; 378: 722-30).

La stimolazione avviene mediante tre elettrocateteri: il primo è posizionato in auricola destra, il secondo in apice del ventricolo destro e il terzo catetere, per la stimolazione ventricolare sinistra, viene posizionato per via transvenosa in seno coronarico, sino alla vena cardiaca postero-laterale¹²(**Fig. 1B, 2**).

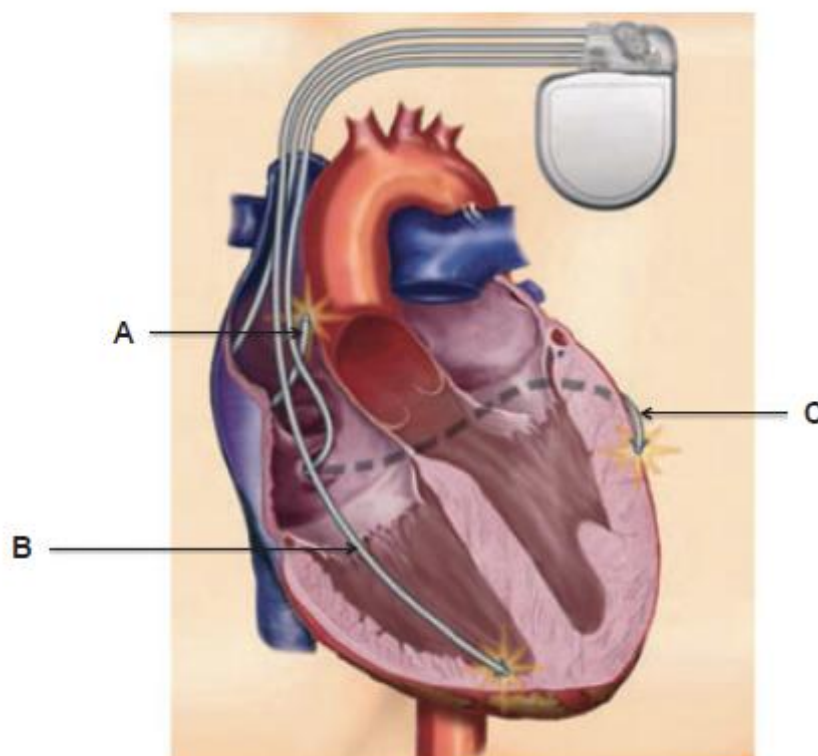


Figura 2. Illustrazione schematica di un dispositivo per la terapia di resincronizzazione cardiaca. Gli elettrocateri sono posizionati in atrio destro (a), ventricolo destro (b) e ventricolo sinistro attraverso il seno coronarico. (M. Ståhlberg, L. H. Lund, S. Zabarovskaja et al, Cardiac resynchronization therapy: a breakthrough in heart failure management. J Intern Med. 2012; 272(4):330-43.)

Solitamente, quindi, l'elettrocatero sinistro viene posizionato sulla superficie epicardica. La **stimolazione ventricolare epicardica** presenta un duplice vantaggio:

1. pre-eccita la parete laterale del ventricolo sinistro, resincronizzando la sua contrazione con quella del setto¹³;

2. induce una più precoce contrazione del muscolo papillare posteriore, riducendo l'entità dell'insufficienza mitralica sistolica¹⁴.

Tuttavia, nonostante i noti benefici di questo approccio terapeutico nel trattamento dello SC severo, molti autori hanno riportato l'esistenza di una variabilità individuale nella risposta alla CRT, descrivendo circa un 30% di pazienti che non traggono miglioramenti dalla CRT e vengono definiti come **“non-responders”**¹⁵⁻¹⁷ (Fig. 3).

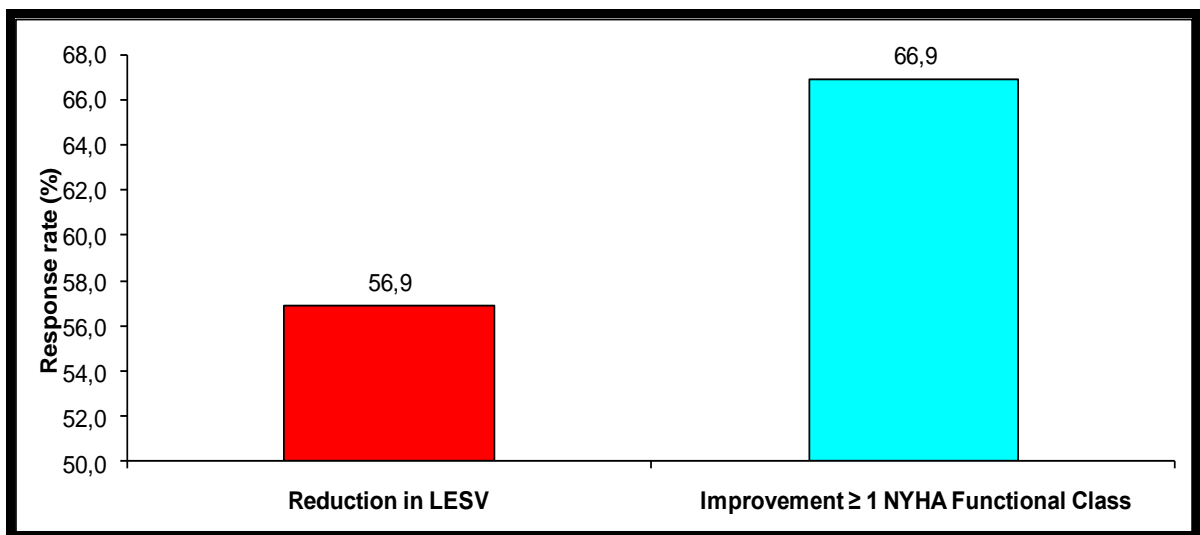


Figura 3. Variabilità della risposta alla CRT in base al criterio utilizzato: in base ad **criterio ecocardiografico** (riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro di almeno il 15%) circa il 56,9% dei pazienti risulta responders alla CRT. Utilizzando un **criterio clinico** (miglioramento di almeno una classe funzionale NYHA), la quota di responders è maggiore (66,9%).

Sebbene la definizione di “responder” e “non responder” alla CRT sia ancora controversa¹⁵⁻¹⁹ e il numero di pazienti non responders differente a seconda del criterio utilizzato, la rilevanza clinica del problema ha indotto la ricerca e lo sviluppo di approcci alternativi.

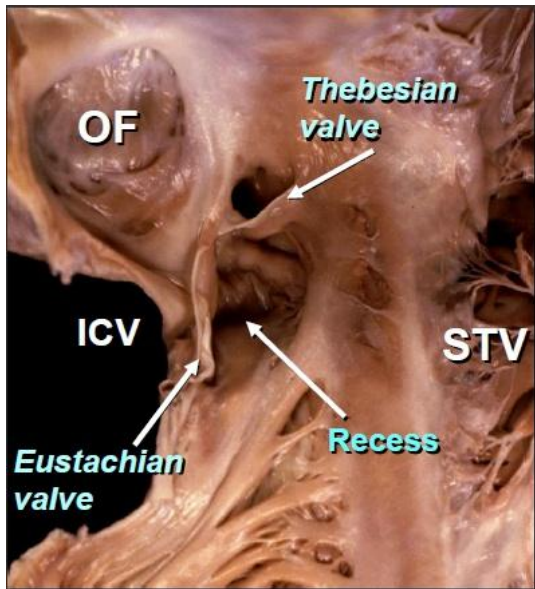
In molti casi, il **sito di stimolazione del catetere ventricolare sinistro** è stato identificato come uno dei principali determinanti della mancata risposta alla CRT.

Il posizionamento transvenoso dell'elettrocattetere sinistro è condizionato da numerosi fattori:

1. **fattori anatomici;** legati all'anatomia e all'accessibilità del sistema venoso cardiaco (**Fig.4**). La principale difficoltà di questa tecnica è collegata alla grande variabilità dell'anatomia del seno coronarico e delle sue vene tributarie; l'accesso del seno coronarico, il suo diametro e la sua morfologia, il numero delle vene cardiache, la loro localizzazione ed il loro diametro possono differire in misura importante da paziente a paziente, soprattutto in presenza di scompenso cardiaco. Anatomicamente il seno coronarico è un grosso vaso, lungo da 2 a 4 cm, con un diametro in media di 12 mm, situato nella porzione postero-mediatale del solco atrioventricolare²⁰. Esso si apre nella parte infero-posteriore dell'atrio destro, tra l'orifizio della vena cava inferiore e il lembo settale della valvola tricuspidale. Il suo imbocco può talvolta essere parzialmente ostruito da una valvola a semiluna, detta valvola di Tebesio, (**Fig. 4 A**) che ha il compito di impedire il reflusso di sangue nel seno coronarico durante la sistole atriale²¹. Tra il seno coronarico e la vena cardiaca magna può talvolta essere presente un'altra valvola, detta del Vieussens. Sia la valvola di Tebesio che quella del Vieussens possono rendere meno agevole il posizionamento del catetere ostacolando

rispettivamente l'incannulamento del seno coronarico e la progressione del catetere all'interno dello stesso²²⁻²³.

A)



B)

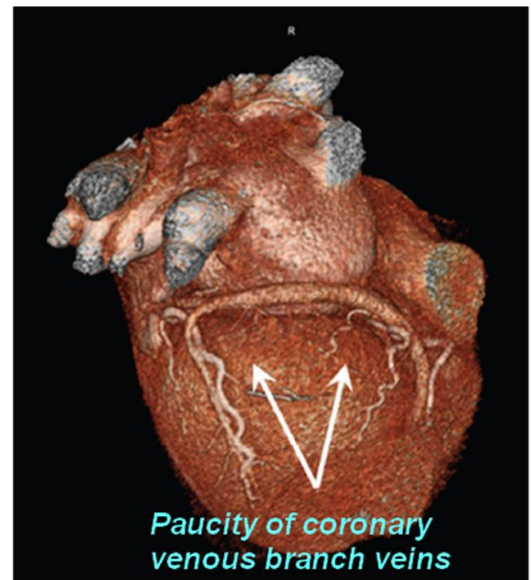


Figura 4. Fattori anatomici che possono ostacolare il posizionamento dell'elettrocatteter ventricolare sinistro in seno coronarico: A) presenza all'imbocco del seno coronarico di una valvola, la valvola di Tebesio, che può renderne difficile l'incannulamento; **B)** ridotto numero di vene tributarie del seno coronarico in cui posizionare il catetere. ICV= vena cava inferiore; OF= fossa ovale; STV: valvola tricuspide.

2. **fattori tecnici:** elevata soglia di stimolazione o instabilità del catetere.
3. **stimolazione del nervo frenico con contrazione diaframmatica** (per gli stretti rapporti anatomici tra il nervo frenico e le vene tributarie del seno coronarico) (**Fig.5**).²⁴⁻²⁵

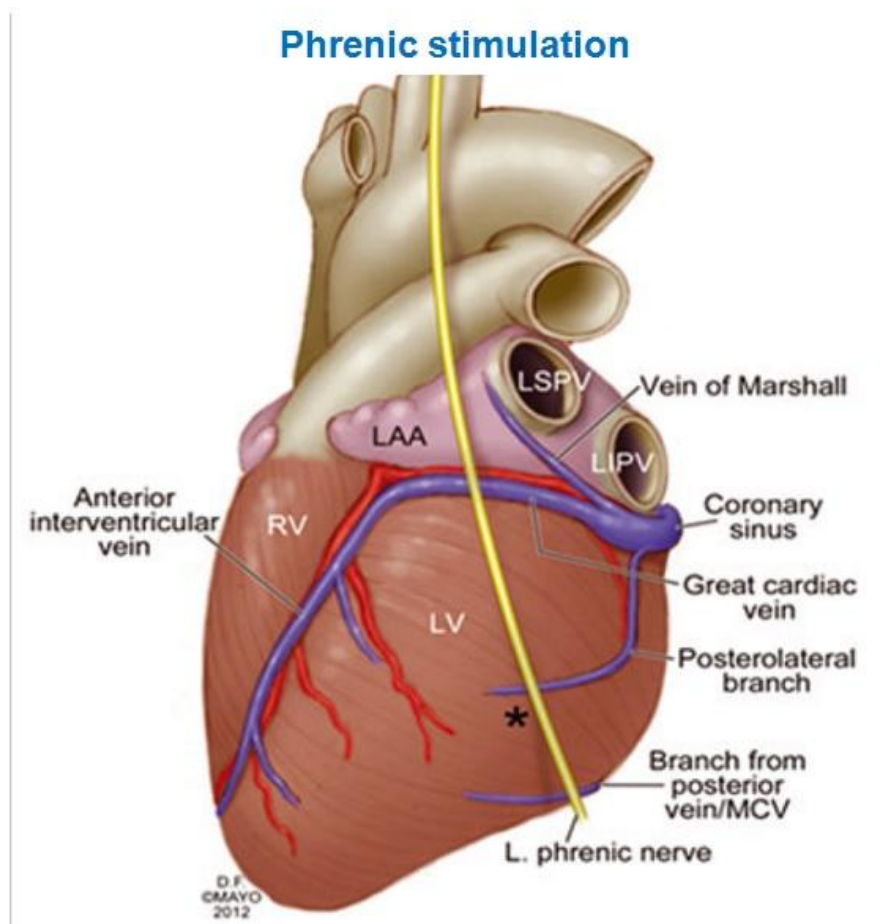


Figura 5. Rapporti tra il nervo frenico e i rami del seno coronarico.

Le principali **complicazioni** della CRT convenzionale sono rappresentate dalla dislocazione dell'elettrocattetere (avvenuta nel 6% dei pazienti nel CARE-HF Trial²⁶, nel 4% nel MIRACLE Trial⁴ e nel 12% nel MUSTIC Trial²⁷), dalla

dissezione del seno coronarico (riportata in una percentuale che va dallo 0,4% al 4% dei pazienti⁵) e dalla stimolazione del nervo frenico (riportata in una casistica compresa tra 11,6% e il 12% dei pazienti²⁸).

In caso di fallimento dell'impianto per via transvenosa può essere considerato l'impianto di elettrodi epicardici mediante **approccio chirurgico toracotomico o toracoscopico**²⁹⁻³⁰.

Alcuni studi³¹⁻³² hanno confrontato quest'ultimo approccio con quello classico transvenoso, riportando una minore incidenza di eventi avversi legati alla procedura e minore necessità di reintervento.

Tuttavia l'ospedalizzazione risultava più lunga e i benefici clinici della CRT erano minori con il posizionamento chirurgico dell'elettrocattetero sinistro, in quanto questo veniva collocato più spesso anteriormente (44% dei casi, anziché 4,5% con l'approccio transvenoso), posizione spesso non essere ideale per la CRT.

In rare circostanze, quando non sia attuabile la stimolazione dal seno coronarico per via transvenosa e sussistano controindicazioni maggiori all'impianto chirurgico, è stata descritta una **stimolazione endocardica** mediante **approccio trans-settale**.

Van Gelder³³ e altri studi precedenti ³⁴⁻³⁶, hanno dimostrato che la stimolazione endocardica per via trans-settale è applicabile nella comune pratica clinica, costituendo una valida alternativa all'approccio cardiocirurgico, in caso di fallimento della procedura transvenosa classica.

La tecnica prevede la perforazione del setto interatriale, l'introduzione di un filo guida e la dilatazione del forame creato tramite uno sheath attraverso cui viene

poi avanzato e posizionato l'elettrocattetere a livello endocardico ventricolare sinistro³⁷⁻³⁹(**Fig. 6**).

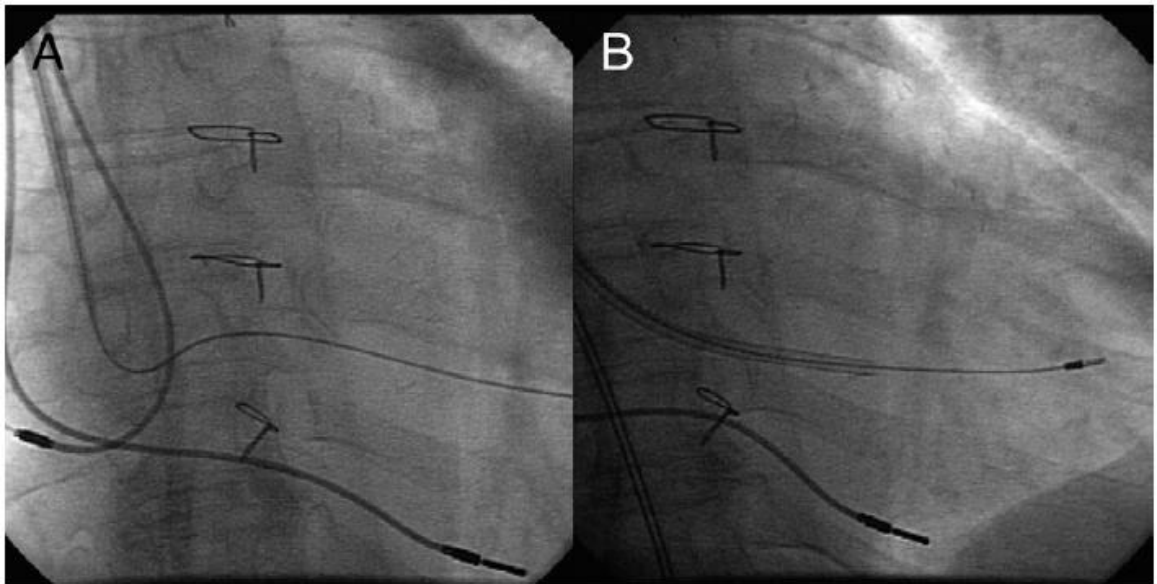


Figura 6. Immagini fluoroscopiche di posizionamento di elettrocattetere ventricolare sinistro endocardico per via tran settale. A) avanzamento della guida in ventricolo sinistro dopo puntura transettale; **B)** posizionamento dell'elettrocattetere endocardico ventricolare sinistro attraverso lo sheat.

I **vantaggi della stimolazione endocardica** rispetto al convenzionale pacing epicardico sono numerosi⁴⁰:

1. garantisce una attivazione miocardica transmurale più fisiologica, diretta dall'endocardio all'epicardio (**Fig. 7**);
2. produce un'attivazione ventricolare più rapida;
3. presenta una possibilità di scelta più vasta dei siti di stimolazione, grazie all'accesso diretto all'intera cavità ventricolare;

4. consente di ottenere migliori soglie di stimolazione; in caso di soglia di stimolazione elevata, il catetere può essere facilmente rimosso e si può ricercare un sito con una migliore soglia di stimolazione.
5. comporta un minor rischio di stimolazione del nervo frenico, dal momento che in questo caso tra l'elettrocatetere e il nervo frenico o il diaframma è interposto il miocardio;
6. consente di ottenere una risposta emodinamica migliore.

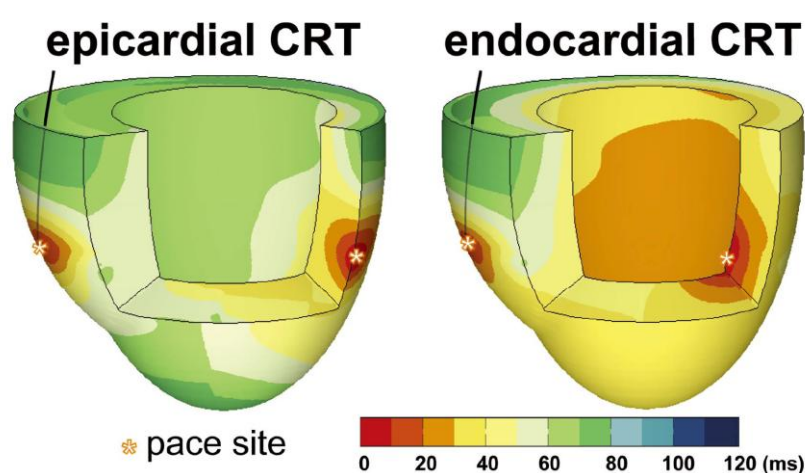


Figura 7. Attivazione elettrica tridimensionale di cuori di cane con blocco di branca sinistra durante stimolazione biventricolare epicardica (immagine a sinistra) e endocardica (immagine a destra)⁴¹⁻⁴²

Tuttavia anche questo tipo di approccio presenta dei potenziali svantaggi e limiti, tra cui un aumentato rischio di eventi tromboembolici e di complicanze peri-procedurali legate soprattutto alla puntura trans-settale.

Inoltre, i dati riguardanti i benefici emodinamici del pacing endocardico derivano principalmente da studi sperimentali animali⁴² e pochi sono gli studi finora condotti nell'uomo⁴³.

Scopo della ricerca

Scopo della ricerca è la valutazione in acuto degli effetti emodinamici della stimolazione endocardica del ventricolo sinistro, con l'utilizzo di una tecnica basata sull'acquisizione delle curve pressione-volume.

1.2. Materiali e Metodi

1.2.1. Criteri di inclusione e raccolta dati

Lo studio è stato condotto presso il Laboratorio di Elettrofisiologia della SOD di Aritmologia dell'Università degli Studi di Firenze - Azienda Ospedaliera di Careggi, come parte della procedura di impianto del pacemaker biventricolare defibrillatore.

Nello studio sono stati arruolati, previa acquisizione del consenso informato, 12 pazienti con scompenso cardiaco (SC) sintomatico con indicazione alla CRT^{11, 44}:

- 1) SC sintomatico (classe funzionale NYHA III-IV) secondario a cardiomiopatia di qualsiasi eziologia, ischemica e non ischemica;
- 2) Frazione di eiezione (FE), valutata mediante ecocardiografia, $\leq 35\%$;
- 3) durata del QRS ≥ 120 ms all'ECG;
- 4) trattamento con terapia medica ottimale.

I criteri di esclusione erano rappresentati da:

- Fibrillazione atriale permanente
- Stenosi e/o insufficienza valvolare aortica emodinamicamente significativa
- Presenza di protesi valvolari o vascolari
- Arteriopatia periferica.

Le informazioni demografiche e cliniche considerate sono state raccolte durante la visita pre-impianto. In ciascun paziente è stato eseguito un ECG a 12 derivazioni e una valutazione ecocardiografica basale.

1.2.2. Impianto del pacemaker

Al momento dell'impianto, gli elettrocateri del pacemaker biventricolare sono stati posizionati per via transvenosa a livello dell'auricola destra e dell'apice del ventricolo destro. L'elettrocater ventricolare sinistro è stato posizionato a livello della parete laterale o postero-laterale mediante approccio transvenoso attraverso il seno coronarico⁴⁵.

In ciascun paziente sono stati temporaneamente posizionati, per via arteriosa transfemorale, un catetere a conduttanza all'interno del ventricolo sinistro per consentire le valutazioni emodinamiche, e un catetere per studio elettrofisiologico, allo scopo di effettuare una ricostruzione anatomica ventricolare sinistra e stimolare differenti siti endocardici.

1.2.3. Mappaggio elettroanatomico del ventricolo sinistro

Per il mappaggio elettroanatomico ventricolare sinistro è stato utilizzato un catetere standard da elettrofisiologia (steerable) introdotto per via arteriosa

femorale e connesso ad un sistema di mappaggio (EnSite Velocity System, St. Jude Medical, St. Paul, MN). Muovendo il catetere all'interno della camera ventricolare sinistra, è stato possibile ricostruire allo stesso tempo una mappa anatomica dettagliata del ventricolo sinistro, che ne descrivesse la geometria (**Fig.8**), ed una mappa elettrica di attivazione durante attivazione ventricolare spontanea. Mediante scala colorimetrica, in cui il bianco rappresenta l'attivazione più precoce e il viola quella più tardiva, sono state quindi identificate le regioni ventricolari sinistre depolarizzate più tardivamente (**Fig. 9**).

Il catetere è stato inoltre utilizzato per stimolare determinati siti endocardici: la ricostruzione tridimensionale del ventricolo sinistro ha permesso di guidarne il corretto posizionamento nel sito prescelto, di localizzare tali siti sulla mappa elettroanatomica e misurarne la distanza rispetto all'elettrocatetere posizionato in seno coronarico.

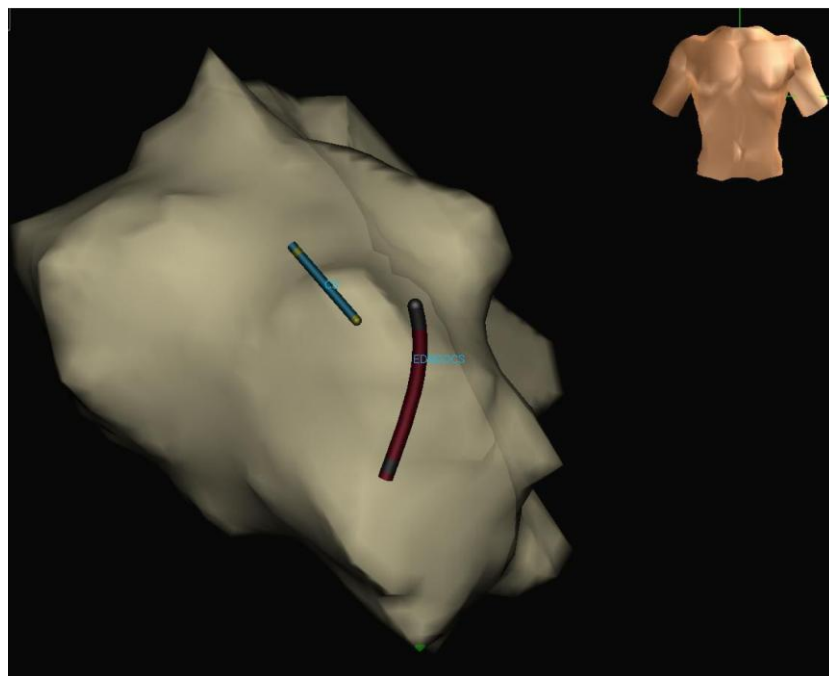


Figura 8: Ricostruzione anatomica tridimensionale del ventricolo sinistro in proiezione anteroposteriore con visualizzazione del catetere epicardico posizionato in seno coronarico (CS) e catetere endocardico transmurale in corrispondenza del seno coronarico (ENDO-CS) ed epicardico dal seno coronarico.

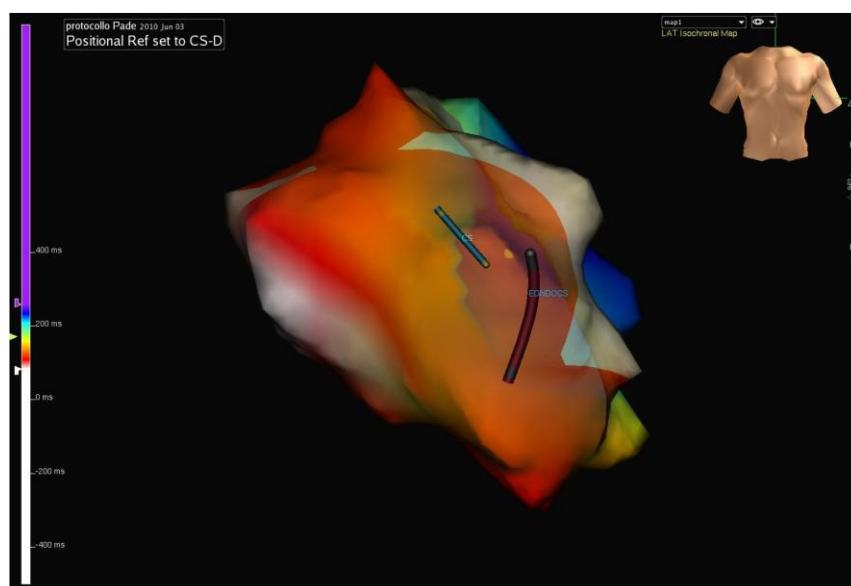


Figura 9: Mappaggio elettrico della depolarizzazione ventricolare sinistra in proiezione anteroposteriore: in bianco le zone attivate più precocemente, in viola l'area di più tardiva attivazione. Posizione dei cateteri da stimolazione endocardica (ENDO-CS) ed epicardica (CS).

1.2.4. Valutazione emodinamica tramite curve pressione volume

La pressione e il volume ventricolare sinistri sono stati misurati utilizzando un catetere a conduttanza con combinazione di micromanometro (7F, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands), inserito tramite accesso arterioso femorale (controlaterale a quello utilizzato per il catetere elettrofisiologico) e posizionato sotto guida radioscopica in ventricolo sinistro, in modo tale da essere orientato lungo l'asse cardiaco maggiore, con il pigtail del catetere posizionato in corrispondenza dell'apice del ventricolo sinistro⁴⁶ (**Fig. 10**).

Il catetere è dotato di 12 elettrodi: i due elettrodi più prossimali e i due più distali sono impiegati per generare il campo elettrico, i sei elettrodi centrali misurano il voltaggio indotto e rilevano cinque voltaggi segmentali (segnali segmentali di conduttanza), rendendo possibile il calcolo del volume; infine due elettrodi misurano il tracciato ECG endocavitario. Un micromanometro misura in tempo reale la pressione in ventricolo sinistro. (**Fig. 10**)

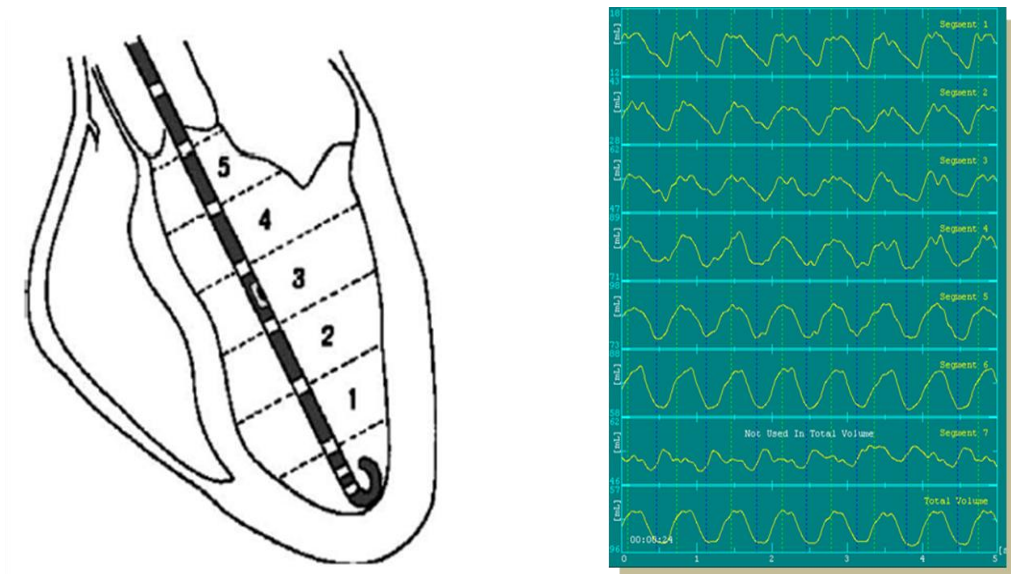


Figura 10: Catetere a conduttanza posizionato in VS per via retrograda trans femorale e segnali di volume segmentale e totale rilevati dagli elettrodi del catetere.

Il catetere è stato collegato ad un analizzatore della funzione cardiaca (CFL-512, CD Leycom) (Fig. 11) che ha mostrato in tempo reale e registrato i segnali di pressione e volume segmentale captati dagli elettrodi, permettendo di ricostruire le curve pressione-volume (PV) (Fig. 12) .

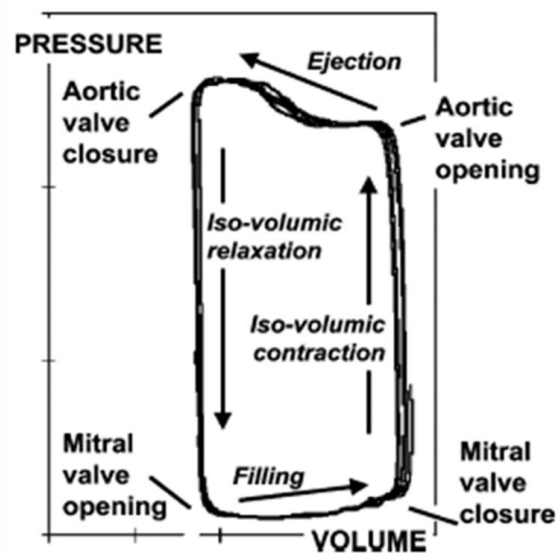


Figure 11-12: Analizzatore della funzione cardiaca (CFL-512, CD Leycom) che consente la ricostruzione in tempo reale e la registrazione delle curve PV VS.

Ciascuna curva PV rappresenta un ciclo cardiaco (**destra**), in cui si possono individuare una fase di riempimento, di contrazione isovolumetrica, di eiezione e di rilasciamento isovolumetrico, separate dall'apertura e dalla chiusura delle valvole aortica e mitrale.

L'analisi delle curve pressione volume, dopo un'attenta calibrazione⁴⁶ ha consentito una stima affidabile della funzione ventricolare sinistra sia sistolica (pressione e volume telesistolico, frazione di eiezione, $+dP/dt_{max}$, stroke volume, stroke work) che diastolica (pressione e volume telediastolico, $-dP/dt_{min}$, costante di rilasciamento) del ventricolo sinistro.

Dopo il posizionamento del catetere il segnale è stato acquisito in continuo, ed è stato pertanto possibile visualizzare gli indici in tempo reale così da avere una stima immediata dei cambiamenti apportati dalle diverse configurazioni di stimolazione.

1.2.5. Protocollo di stimolazione



Figura 13: Stimolatore esterno utilizzato per il protocollo di stimolazione.

Dopo aver posizionato adeguatamente gli elettrocateteri, sono state acquisite le rilevazioni pressione-volume dopo un minimo di 2 minuti di stabilizzazione, dapprima in condizioni basali durante ritmo sinusale e spontanea conduzione atrioventricolare e successivamente nelle diverse configurazioni di stimolazione. Con l'uso di uno stimolatore esterno (Analyzer model 2290, Medtronic, Minneapolis, MN) (**Fig. 13**) a cui sono stati collegati alternativamente tre elettrocateteri (inizialmente i tre elettrocateteri transvenosi per la stimolazione epicardica convenzionale, in seguito il catetere da elettrofisiologia per la

stimolazione endocardica del ventricolo sinistro, e i due cateteri transvenosi per l'atrio destro e il ventricolo destro rispettivamente) e sono state eseguite acquisizioni per i diversi siti (epicardico ed endocardico prescelto).

Per ogni acquisizione si è partiti da una stimolazione AAI, mantenendo cioè la conduzione AV spontanea, (con FC di 5-10 bpm superiore a quella spontanea del paziente) e, dopo circa 10-15 secondi, si è passati ad una stimolazione biventricolare DDD con ritardo VV pari a 0 ms. Sono stati testati 4 intervalli atrio-ventricolari^{47,48}: l'intervallo AV più lungo è stato programmato 40 ms in meno rispetto al PQ spontaneo misurato in ciascun paziente; i restanti **intervalli AV** sono stati programmati come il 75%, 50% e 25% di questo valore.

- 1) Intervallo $AV_1 = (PR - 40 \text{ ms})$
- 2) Intervallo $AV_2 = (PR - 40 \text{ ms}) * 0.75$
- 3) Intervallo $AV_3 = (PR - 40 \text{ ms}) * 0.50$
- 4) Intervallo $AV_4 = (PR - 40 \text{ ms}) * 0.25$

Per la **stimolazione endocardica**, sono stati testati i seguenti siti ventricolari sinistri: il sito endocardico trasmurale al polo distale del catetere posizionato in seno coronarico (ENDO-CS), l'apice (APEX), il setto medio, la parete laterale basale (BASE-FW) e media (MID-FW) (**Fig.14**).

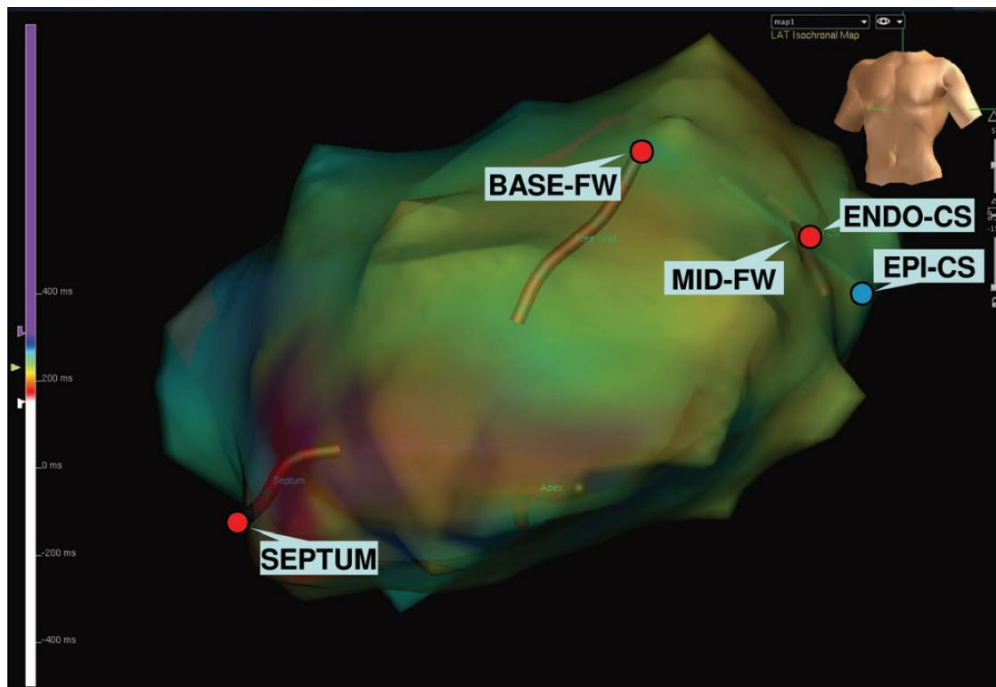


Figura 14: Mappa elettroanatomica ventricolare sinistra con visualizzazione dei diversi siti di stimolazione: epicardico in seno coronarico (EPI-CS) e i siti endocardici (vedi testo).

La sequenza delle configurazioni di stimolazione e di intervalli AV programmati è stata assegnata in maniera random.

Terminate le acquisizioni pressione-volume relative alla stimolazione endocardica, entrambi i cateteri endocardici (a conduttanza e elettrofisiologico) sono stati rimossi ed è stato completato l'impianto del dispositivo, con il collegamento del defibrillatore biventricolare ai tre elettrocateteri transvenosi definitivi.

Complessivamente le acquisizioni sono state raccolte per le seguenti **configurazioni di stimolazione:**

1. Paziente in ritmo sinusale e **spontanea conduzione** atrioventricolare (**AAI**)

2. Pacing temporaneo **DDD** con elettrocatetere **epicardico** in seno coronarico per il ventricolo sinistro.
3. Pacing temporaneo **DDD** attraverso l'elettrocatetere **endocardico** (posizionato alternativamente nei diversi siti testati).

Per ciascun sito di stimolazione, con l'analizzatore esterno è stato misurato il **tempo di conduzione dal ventricolo destro al ventricolo sinistro (RV-LV)**, valutato come l'intervallo di tempo tra il picco dell'onda R spontanea dello stesso complesso QRS registrata attraverso il catetere in ventricolo destro e il catetere in ventricolo sinistro (**Fig.15**)

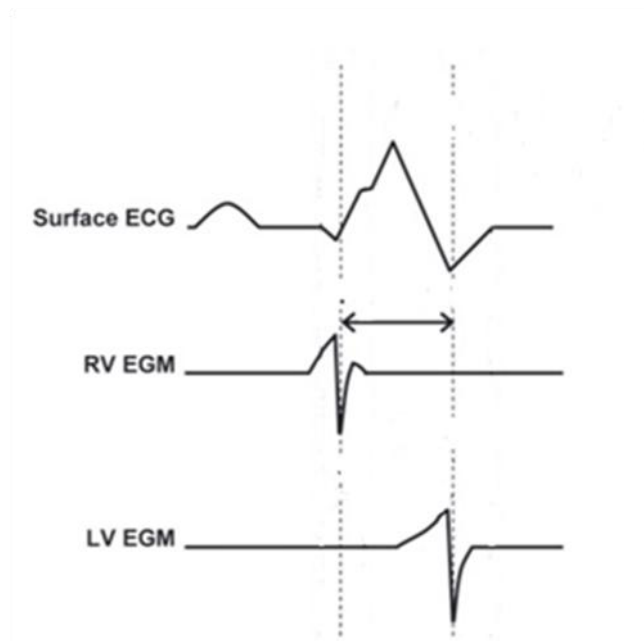


Figura 15: Tempo di conduzione dal ventricolo destro al ventricolo sinistro (indicato dalla freccia): intervallo di tempo tra il picco dell'onda R spontanea dello stesso complesso QRS registrata attraverso il catetere in ventricolo destro (RV EGM) e il catetere in ventricolo sinistro (LV EGM).

1.2.6. Analisi dei dati

I rilievi emodinamici ottenuti dalla stimolazione del sito endocardico trasmurale (ENDO-CS) sono stati poi confrontati con quelli ottenuti dalla stimolazione epicardica (EPI-CS), tramite catetere in seno coronarico, per tutti i 4 intervalli AV programmati e durante stimolazione AAI.

In ogni paziente è stato individuato l'intervallo AV associato alla miglior risposta emodinamica per ciascuna configurazione testata, e le risposte emodinamiche sono state poi confrontate sulla base dell'intervallo AV ottimale così ottenuto.

Inoltre, per ciascun paziente è stato identificato il sito endocardico ventricolare associato con la migliore funzione sistolica ventricolare sinistra (BEST-LV).

Il criterio utilizzato per identificare la configurazione ottimale per ciascun paziente in termini di risposta emodinamica era basato sulla misurazione del massimo stroke volume.

Molteplici indici di performance ventricolare sinistra sono stati ricavati, a fine espirazione su una media di 8-10 battiti, dai valori di pressione e volume utilizzando il software (Conduct NT, CD Leycom): la pressione telesistolica (LVESP) e la pressione telediastolica (LVESP) ventricolare sinistra, $+dP/dt$ max, $-dP/dt$ min, il volume telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDV), lo stroke volume (SV), lo stroke work (SW) e la costante di tempo di rilasciamento isovolumetrico (τ).

La telediastole è stata definita immediatamente prima dell'incremento isovolumetrico del dP/dt e la telesistole come il massimo rapporto tra pressione e volume ventricolare sinistro.

La misura della dissincronia è basata sul segnale di volume ricavato dal catetere a conduttanza, ottenuto come somma dei contributi dei segnali relativi ai singoli segmenti. In ogni istante un segnale segmentario è definito dissincrono se il suo cambiamento è opposto al simultaneo cambiamento nel volume totale. La dissincronia segmentaria è calcolata come la percentuale di tempo, all'interno del ciclo cardiaco, in cui il segmento è dissincrono.

La dissincronia meccanica globale è stata calcolata come media delle dissincronie segmentarie durante ogni specifico intervallo: durante la fase sistolica e durante la fase diastolica⁴⁹.

L'efficienza del ciclo è stata calcolata come rapporto stroke work / (ΔLV pressure $\times \Delta LV$ volume)⁵⁰⁻⁵¹ (secondo la formula $CE = SW / [(LVESP - LVEDP) \times (LVEDV - LVESV)]$) ed è in grado di quantificare la distorsione della forma del diagramma pressione-volume. Il calcolo presume che una contrazione ottimale abbia un valore CE pari ad 1.0, corrispondente ad un diagramma pressione-volume di forma rettangolare.

1.2.7. Valutazione ecocardiografica

Una valutazione ecocardiografica della cinetica segmentaria ventricolare sinistra con tissue Doppler imaging (TDI) (System 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) è stata effettuata prima dell'impianto. Sono stati misurati i ritardi elettromeccanici segmentari, come precedentemente descritto⁵² ed è stata così individuata la parete ventricolare sinistra più ritardata.

1.3. Analisi statistica

I dati dei pazienti sono stati registrati su un data-base dedicato. Per l'analisi è stato impiegato il software statistico SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL). Il livello di significatività è stato fissato per $p < 0,05$.

Le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard o come mediana e 25°-75° percentile (pct). Le variabili emodinamiche raccolte durante pacing endocardico ed epicardico ad intervalli AV fissi e ottimali sono state confrontate tramite di test di Friedman e, in caso di significatività, confronti appaiati sono stati effettuati mediante un test post hoc Conover.

Le correlazioni statistiche tra le variabili sono state valutate mediante un'analisi di regressione lineare.

1.4. Risultati

In 2 pazienti, non è stato possibile posizionare correttamente il catetere a conduttanza nella camera ventricolare sinistra, e sono pertanto stati esclusi dall'analisi. Le caratteristiche demografiche dei 10 pazienti inclusi nell'analisi sono riportate nella **Tabella 1**. Tutti i pazienti avevano indicazione all'impianto di device per CRT-D: scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA III -IV) con etiologia ischemica ($n = 3$) o non ischemica ($n = 7$), blocco di branca sinistra (durata del QRS: 149 [142-161] ms), frazione di eiezione inferiore o uguale al 35%. Al momento dell'impianto tutti i pazienti erano in ritmo sinusale.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della popolazione.

Pt	Sex	Age (y)	Etiology	NYHA Class	PQ interval (ms)	QRS duration (ms)	LV EF (%)	Optimal AV delay
1	M	84	DC	III	240	125	32	63 ± 32
2	M	76	DC	III	180	153	25	69 ± 24
3	M	67	CAD	III	160	160	25	81 ± 24
4	F	72	DC	IV	160	142	35	63 ± 32
5	M	81	DC	III	160	143	26	75 ± 20
6	M	73	CAD	III	160	144	35	94 ± 13
7	M	75	CAD	III	220	162	34	44 ± 24
8	F	71	DC	III	160	161	33	50 ± 29
9	M	80	DC	III	240	163	31	56 ± 31
10	M	60	DC	III	200	134	26	100 ± 0

M, male; CAD, coronary artery disease; DC, dilated cardiomyopathy; EF: ejection fraction

1.4.1 Mappe elettroanatomiche

Le mappe endocardiche di attivazione ventricolare sinistra sono state ricostruite per tutti i pazienti in ritmo sinusale, mediante l'acquisizione di una mediana di 168 (138–195) punti. La durata dell'attivazione ventricolare sinistra nei nostri pazienti era 103 (91–111) ms e la regione con l'attivazione più tardiva è risultata la BASE-FW in 6 pazienti, la MID-FW in 3 pazienti, e l' APEX nel restante paziente (**Fig.16**). La durata del QRS in tali pazienti era sovrapponibile nonostante le regioni di attivazione più ritardate siano risultate differenti. Nei 3 pazienti con etiologia ischemica, la regione di attivazione più tardiva era la

BASE-FW, e la durata dell'attivazione ventricolare sinistra era sovrapponibile nei restanti pazienti.

In tutti i 10 pazienti inclusi nell'analisi, è stato possibile raggiungere tutti i siti endocardici ventricolari sinistri prefissati e tutte le configurazioni di stimolazione sono state testate. Inoltre, il sito ENDO-CS è risultato posizionato ad una distanza di 26 (23-41) mm dal polo distale del catetere in seno coronarico (EPI-CS) (Fig. 16).

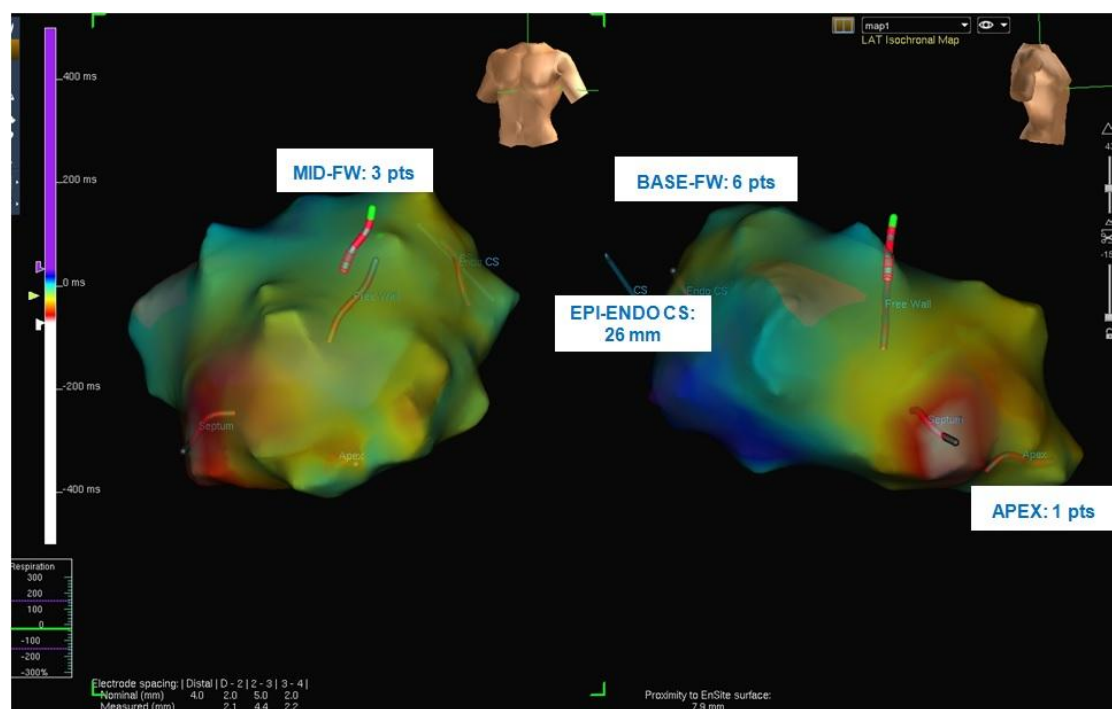


Figura 16: Mappa endocardica di attivazione ventricolare. Sono indicate le regioni ventricolari attivate più tardivamente: BASE-FW in 6 pazienti, la MID-FW in 3 pazienti, e l' APEX in un paziente. E' anche rappresentata la mediana della distanza tra il sito ENDO-CS e quello EPI-CS (26mm).

1.4.2 Intervallo AV ottimale

In ciascun paziente è stato identificato l'intervallo AV associato alla miglior risposta emodinamica (massimo stroke volume) in tutte le configurazioni testate.

Intervalli AV più corti sono risultati associati ad una peggiore performance emodinamica mentre l'intervallo AV associato a miglior risposta emodinamica è risultato superiore a $0.5 \times (\text{PQ interval} - 40 \text{ ms})$ in 8 pazienti durante stimolazione EPI-CS CRT e in 7 pazienti durante stimolazione ENDO-CS CRT. L'intervallo AV ottimale medio per ciascun paziente è riportato nella **Tabella 1**. Le massime variazioni di stroke volume ottenute in risposta a cambiamenti dell'intervallo AV sono state 9 (7-10) mL durante stimolazione EPI-CS e 17 (12-25) mL durante stimolazione ENDO-CS ($P=0.150$).

1.4.3 Effetti della stimolazione biventricolare (EPI-CS e ENDO-CS)

La stimolazione biventricolare, effettuata sia mediante catetere epicardico posizionato in seno coronarico (EPI-CS) che in tutte le configurazioni endocardiche (APEX, SEPTUM, BASE-FW, MID-FW) all'intervallo AV ottimale ha determinato un significativo miglioramento in acuto della funzione ventricolare sinistra come testimoniato da un miglioramento dello stroke volume, stroke work e efficienza del ciclo rispetto alla attivazione ventricolare spontanea, valutata durante stimolazione AAI alla stessa frequenza (**Fig. 17-18, Tabella 2**).

Risulta anche una migliorata funzione diastolica come evidenziato da un incremento assoluto del $-dP/dt \text{ min}$ e riduzione della costante di rilasciamento.

Non è stata riscontrata nessuna differenza in termini di risposta emodinamica durante stimolazione biventricolare (EPI-CS e ENDO-CS) tra i pazienti con etiologia ischemica e non ischemica.

Tabella 2. Performance emodinamica misurata in tutte le configurazioni di stimolazioni endocardiche con intervallo AV ottimale e confronto con attivazione ventricolare spontanea (AAI).

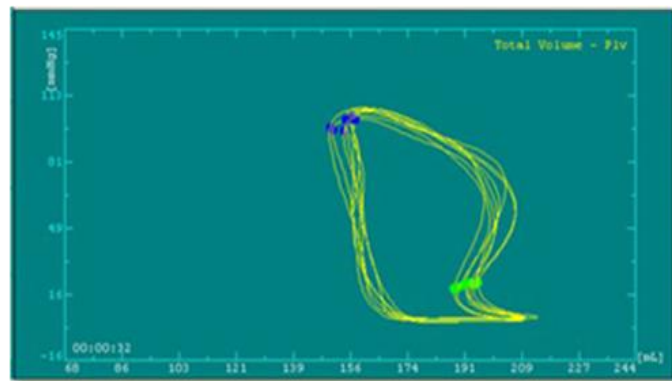
Parameter	AAI	APEX	SEPTUM	BASE-FW	MID-FW
Heart Rate (bpm)	90±4	89±4	90±4	89±4	90±4
Stroke Volume (ml)	50±21	71±29*	73±32*	72±29*	83±22*
Stroke Work (l*mmHg)	4.3±2.0	6.2±2.6*	6.0±2.4*	6.2±2.4*	7.2±1.7*
End-diastolic Volume (ml)	194±27	189±40	194±31	182±29	193±41
+dP/dt (mmHg/s)	775±172	841±155*	802±156	829±150*	842±189
End-diastolic Pressure (mmHg)	11±7	9±10	9±12	11±11	7±9
End-systolic Pressure (mmHg)	100±13	105±19	101±15	94±15*	94±20
-dP/dt (mmHg/s)	782±146	-781±156	-777±146	-790±101	-863±184
Time Constant of Relaxation (ms)	44±9	45±9	41±18	42±10	40±9
Cycle Efficiency (%)	69±15	78±17	76±19	94±14*	95±23*
Systolic Dyssynchrony Index (%)	35±7	36±20	33±18	30±12	32±12
Diastolic Dyssynchrony Index (%)	32±6	32±8	32±7	29±9	30±8

*P < 0.05 versus AAI (paired t-test).

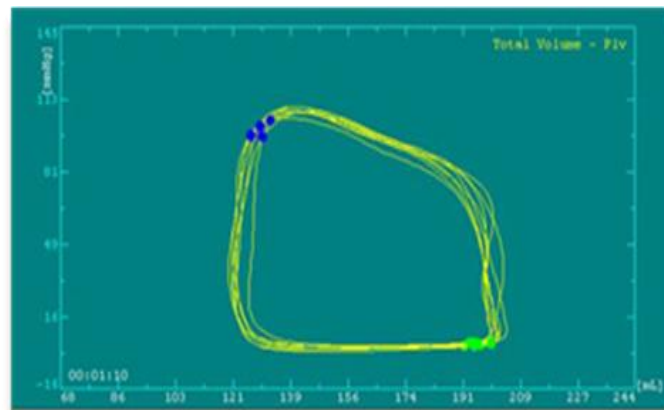
Il confronto tra stimolazione biventricolare epicardica (EPI-CS) e endocardica in corrispondenza del sito trasmurale al catetere posizionato in CS (ENDO-CS) non ha evidenziato differenze emodinamiche significative.

Inoltre, rispetto alle altre configurazioni endocardiche (ENDO-CS, APEX, septal midwall, BASE-FW, MID-FW), la stimolazione biventricolare EPI-CS con l'intervallo AV ottimale non ha mostrato differenze significative nella performance emodinamica (Tabella 3).

A) Attivazione ventricolare spontanea (AAI)



B) Stimolazione biventricolare epicardica (DDD EPI-CS)



C) Stimolazione biventricolare endocardica (DDD ENDO-CS)

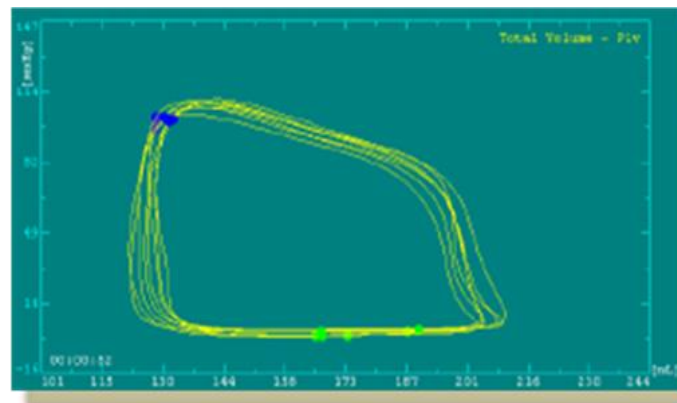


Figura 17: Curve pressione volume ottenute durante attivazione ventricolare spontanea (A) e stimolazione biventricolare epicardica (B) e endocardica (C) in corrispondenza del sito transmurale al catetere in CS.

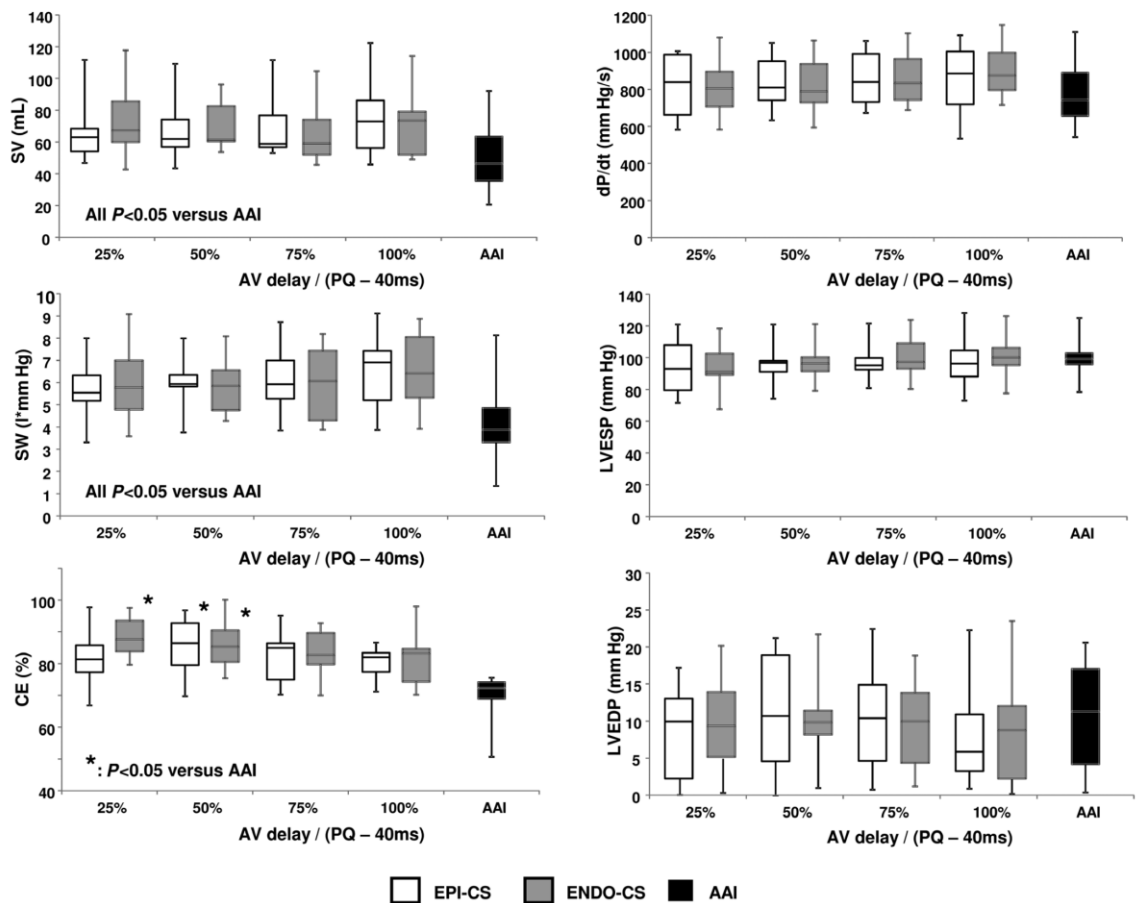


Figura 18: Modificazioni di stroke volume (SV), stroke work (SW), efficienza del ciclo (CE), dP/dt, pressione telesistolica (LVESP) e telediastolica (LVEDP) ventricolare sinistra durante attivazione ventricolare spontanea (AAI) e stimolazione biventricolare epicardica (EPI-CS) e endocardica (ENDO-CS) in corrispondenza del sito trasmurale al catetere in CS per i vari intervalli AV programmati (AV delay).

Tabella 3. Performance emodinamica misurata in tutte le configurazioni di stimolazioni endocardiche con intervallo AV ottimale e confronto con stimolazione epicardica.

Parameters	EPI-CS	ENDO-CS	APEX	SEPTUM	BASE-FW	MID-FW	BEST-LV
HR (bpm)	90 (90-91)	90 (90-90)	90 (89-91)	90 (89-90)	89 (89-90)	90 (90-90)	90 (90-91)
SV (ml)	73 (62-89)	79 (69-99)	65 (49-82)	64 (54-83)	65 (54-77)	79 (68-99)	83 (79-112)*
SW(l*mmHg)	6.9 (5.6-8.0)	7.5 (6.3-8.6)	5.6 (4.0-7.4)	5.6 (4.6-6.8)	5.3 (4.5-7.1)	7.5 (6.4-8.6)	8.0 (6.8-8.9)*
EDV (ml)	195 (171-222)	198 (182-219)	193 (172-209)	201 (172-212)	194 (161-200)	201 (182-221)	197 (180-210)
+dP/dt	839 (733-1005)	882(739-1001)	854 (748-904)	762 (691-903)	829 (709-903)	871 (674-987)	800 (713-949)
EDP(mmHg)	8 (3-16)	7 (2-12)	11 (2-12)	12 (3-18)	9 (5-16)	6 (2-9)	10 (3-19)
ESP (mmHg)	94 (92-105)	95 (89-106)	104 (95-121)	99 (95-108)	93 (87-101)	94 (79-106)	97 (88-104)
-dP/dt	-774 (-797; -757)	-830 (-923; -794)	-767 (-873; -685)	-784 (-894; -676)	-799 (-814; -754)	-861 (-982; -733)	-779 (-869; -674)
τ (ms)	42 (39-45)	41 (40-42)	42 (37-54)	40 (38-45)	41 (39-44)	41 (38-45)	41 (39-54)
CE (%)	81 (74-90)	90 (87-97)	80 (73-87)	74 (73-89)	88 (84-100)	90 (87-97)	89 (85-100)*
S Dys I (%)	36 (26-42)	33 (28-36)	30 (25-49)	35 (31-40)	33 (22-39)	33 (28-36)	33 (23-39)*
D Dys I (%)	31 (27-35)	27 (25-32)	31 (27-35)	30 (28-34)	27 (24-36)	29 (25-32)	28 (27-32)

HR: frequenza cardiaca; SV: stroke volume; SW: stroke work; EDV: volume telediastolico; EDP e

ESP: pressione telediastolica e telesistolica ventricolare sinistra; τ : costante di rilasciamento; CE:

efficienza del ciclo; S e D Dys I: indice di dissincronia sistolico e diastolico.

* $P < 0.05$ vs EPI-CS (paired t test).

1.4.4 Sito di stimolazione endocardico associato alla miglior risposta emodinamica (BEST-LV)

Il sito endocardico di stimolazione biventricolare (BEST-LV) associato a una migliore risposta emodinamica è risultato: la MID-FW in 4 pazienti, la BASE-FW in 3 pazienti, il setto medio in 2 pazienti, e l'APEX in 1 paziente. Nei pazienti con durata del QRS <150 ms, BEST-LV coincideva con MID-FW in 4 pazienti e setto medio in 1 paziente (Fig. 19).

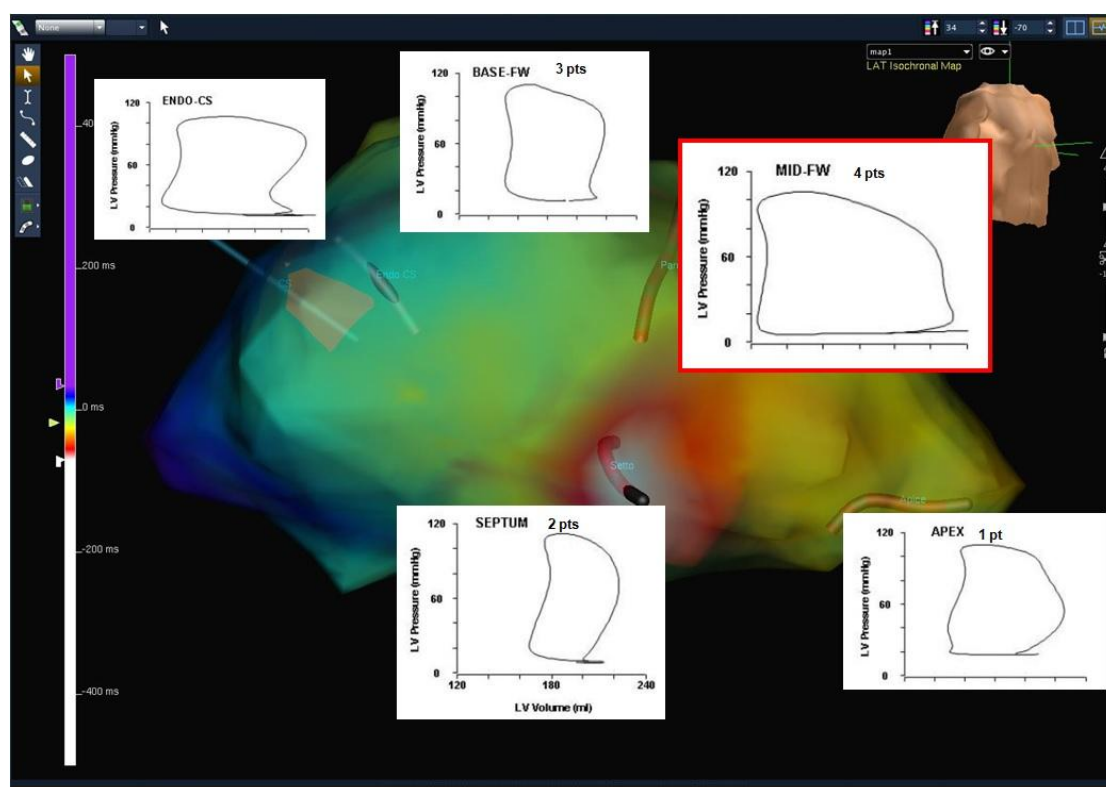


Figura 19: Rappresentazione sulla mappa endocardica dei migliori siti LV ottenuti (migliore performance emodinamica riportata come curva pressione volume).

La stimolazione biventricolare endocardica effettuata nel sito BEST-LV ha determinato un incremento significativo dello stroke volume e dello stroke work

rispetto alla stimolazione biventricolare standard EPI-CS CRT (**Tabella 3 e Figura 20**).

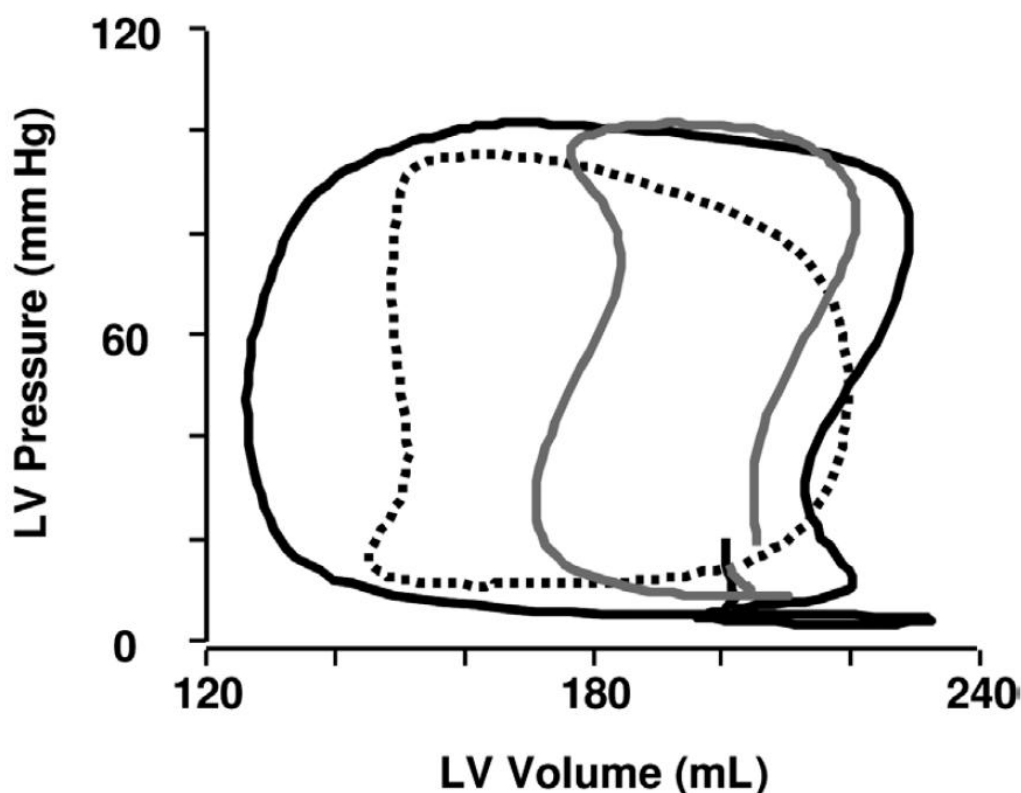


Figura 20. Curve pressione volume di un paziente durante attivazione atriale spontanea (AAI, linea grigia), stimolazione biventricolare convenzionale epicardica (EPI-CRT, linea tratteggiata) e stimolazione biventricolare nel miglior sito endocardico (BEST-LV, linea nera).

L'aumento medio di stroke volume ottenuto durante stimolazione endocardica LV nel sito BEST-LV era 44 ± 18 mL, significativamente superiore a quello riscontrato stimolando qualunque altro sito endocardico (APEX: 20 ± 21 mL, SETTO: 23 ± 21 mL, BASE-FW: 21 ± 21 mL, MID-FW: 33 ± 13 mL; tutti i confronti con $p < 0.05$).

Il sito endocardico di stimolazione associato con il maggior incremento di stroke volume (BEST-LV) coincideva con la zona attivata più tardivamente (identificata con la mappa elettrica) tra quelle testate in 4 pazienti (BASE-FW in 2 pazienti, MID-FW in 1 paziente, e APEX in 1 paziente).

La valutazione ecocardiografica pre-impianto con metodica TDI aveva mostrato che la regione ventricolare sinistra attivata più tardivamente era la BASE-FW in 5 pazienti, la MID-FW in 3 pazienti, e il SEPTUM in 2 pazienti.

Tuttavia, il sito endocardico associato con il maggior incremento di stroke volume (BEST-LV) coincideva con la regione con il maggior ritardo elettromeccanico, identificato all'ecocardiogramma pre-impianto, solo in 1 paziente (MID-FW).

1.4.5 Tempo di conduzione RV-LV e risposta emodinamica

In ciascun paziente, la stimolazione biventricolare effettuata nel sito endocardico con il massimo tempo di conduzione RV-LV, è risultato associato ad un incremento dei parametri emodinamici (stroke volume, stroke work, e efficienza del ciclo) rispetto all'attivazione ventricolare spontanea durante stimolazione AAI e la risposta era sovrapponibile a quella ottenuta stimolando nel sito BEST-LV (**Tabella 4**). Il sito con il massimo tempo di conduzione RV-LV coincideva con il sito BEST-LV in 8 pazienti.

Tabella 4. Confronto tra stimolazione biventricolare endocardica BEST-LV e stimolazione biventricolare nel sito endocardico con Massimo ritardo RV-LV: variazioni assolute rispetto all'attivazione ventricolare spontanea (AAI).

Parameter	BEST-LV	Max RV-LV Delay
Heart Rate (bpm)	0±1	0±1
Stroke Volume (ml)	44±18	41±17
Stroke Work (l*mmHg)	3.5±1.6	3.3±1.5
End-diastolic Volume (ml)	-9±26	-11±26
dP/dt Maximum (mmHg/s)	65±115	61±114
End-diastolic Pressure (mmHg)	0±8	-1±7
End-systolic Pressure (mmHg)	-1±12	-1±12
dP/dt Minimum (mmHg/s)	-22±72	-23±67
Time Constant of Relaxation (ms)	2±8	2±8
Cycle Efficiency (%)	25±28	25±27
Systolic Dyssynchrony Index (%)	-9±13	-3±8
Diastolic Dyssynchrony Index (%)	-1±4	-2±3

Inoltre, il tempo di conduzione RV-LV registrato in ciascun sito endocardico è risultato correlare positivamente con l'incremento dello stroke volume ($r = 0.537$; $P < 0.001$), dello stroke work ($r = 0.642$; $P < 0.001$), e del dP/dt maximum ($r = 0.646$; $P < 0.001$) (**Fig. 21**).

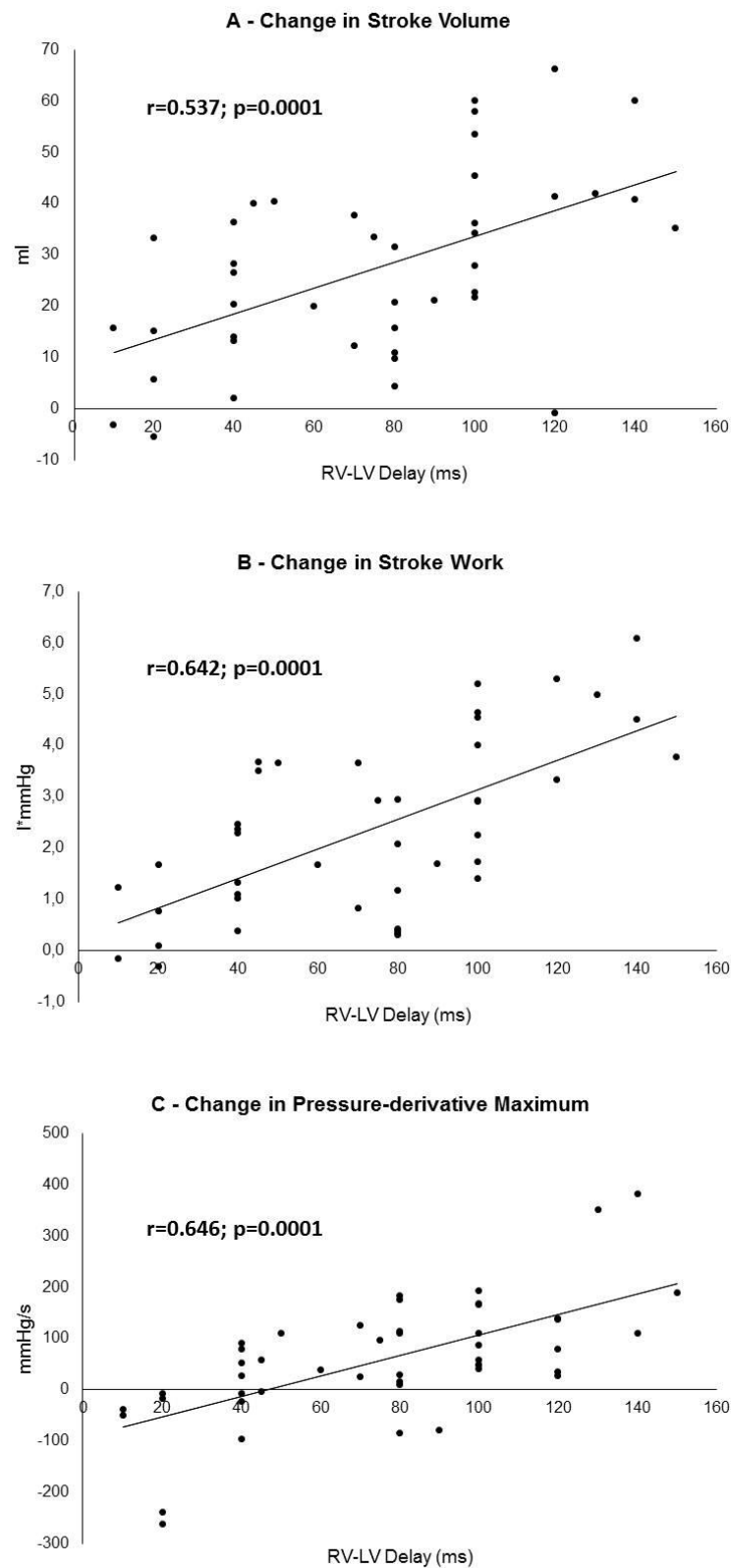


Figura 21. Regressione lineare tra stroke volume (A), stroke work (B) e dP/dt_{\max} (C) e tempo di conduzione RV-LV (RV-LV Delay).

Al termine del protocollo di stimolazione, l'elettrocattetere definitivo ventricolare sinistro è stato posizionato in seno coronarico. Solo in 4 pazienti il BEST-LV ed il sito con il massimo tempo di conduzione RV-LV sono stati raggiunti dal catetere in seno coronarico, a causa dell'anatomia del seno coronarico.

1.5. Discussione

Lo scompenso cardiaco è la principale complicanza di tutte le forme di patologia cardiaca, con un impatto epidemiologico in continua crescita nei Paesi industrializzati¹⁻³.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è dimostrata efficace nel trattamento dello scompenso cardiaco di grado avanzato, refrattario a terapia medica ottimale, associato a dissincronia cardiaca, in quanto in grado di migliorare la performance cardiaca, la classe funzionale NYHA, la tolleranza allo sforzo, la qualità di vita, nonché di ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità⁴⁻⁶.

Tuttavia le evidenze derivanti dagli studi clinici controllati suggeriscono che circa il 30% dei pazienti sottoposti a CRT non risponde al trattamento¹⁵⁻¹⁷.

Le spiegazioni possono essere molteplici e vanno ricercate nella mancanza di una resincronizzazione adeguata, che può risultare da una stimolazione ventricolare sinistra effettuata a livello di un sito subottimale, da una inadeguata programmazione del device, senza ottimizzazione dell'intervallo AV, da una valutazione poco accurata della dissincronia pre-pacing, ma anche dalla presenza di comorbidità o dall'arruolamento di pazienti in fase troppo avanzata di scompenso per usufruire dei benefici offerti dalla CRT.

Scopo del nostro studio⁵³⁻⁵⁴ è stato quello di confrontare la risposta emodinamica alla stimolazione biventricolare effettuata con catetere per il ventricolo sinistro in posizione standard (seno coronarico) e a livello endocardico, utilizzando l'analisi delle curve pressione-volume per comparare l'effetto dei diversi pattern di stimolazione sugli indici di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. Abbiamo inoltre valutato se erano presenti vantaggi, in termini di massimizzazione della risposta emodinamica, al variare dell'intervallo AV per entrambi i siti e quale intervallo AV risultasse ottimale per ciascuno di essi.

Il protocollo sperimentale utilizzato, basato sulla tecnica innovativa e raffinata delle curve pressione-volume, ha permesso di effettuare una valutazione della funzione ventricolare nella sua globalità.

I nostri risultati⁵³⁻⁵⁴ confermano innanzitutto gli effetti emodinamici positivi apportati dalla stimolazione biventricolare in tutte le configurazioni di stimolazione LV (sito di stimolazione convenzionale epicardio o siti endocardici LV), se confrontata con un'attivazione ventricolare spontanea, misurata durante una stimolazione atriale ad uguale frequenza (AAI), con miglioramento della funzione sistolica e diastolica, come evidenziato dai parametri emodinamici misurati e dalle curve pressione-volume.

Non emergono invece sostanziali differenze tra una stimolazione biventricolare effettuata a livello epicardico ed una erogata a livello endocardico in un sito in corrispondenza del seno coronarico, considerando globalmente le variabili ottenibili dalla valutazione pressione-volume.

Il sito di stimolazione ottimale è risultato variabile nei pazienti e la stimolazione biventricolare effettuata posizionando il catetere ventricolare sinistro nel sito

endocardico ottimale in ciascun paziente ha determinato un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra in confronto alla stimolazione biventricolare epicardica convenzionale⁵³⁻⁵⁴.

I risultati del nostro studio dimostrano inoltre come una risposta acuta ottimale alla stimolazione biventricolare possa essere ottenuta posizionando il catetere endocardico ventricolare sinistro nel sito associato con il massimo ritardo di conduzione RV-LV⁵⁴. Il sito di stimolazione con il massimo tempo di conduzione RV-LV è risultato associato ad un miglioramento dello stroke volume sovrapponibile a quello del sito identificato con una migliore ottimizzazione emodinamica individuale⁵⁴ ed abbiamo dimostrato una significativa correlazione tra il tempo di conduzione RV-LV e il miglioramento della funzione sistolica con la CRT⁵⁴.

Il sito di stimolazione ventricolare sinistro è stato identificato come uno dei principali determinanti della mancata risposta alla CRT.

Numerosi studi hanno precedentemente analizzato la relazione tra la posizione del catetere ventricolare sinistro e la risposta individuale alla CRT⁵⁵⁻⁵⁷, identificando la parete libera ventricolare sinistra come sede di stimolazione ottimale^{55,58}. Tuttavia, alcuni studi sperimentali hanno recentemente dimostrato che il posizionamento del catetere ventricolare sinistro in un ramo laterale o posterolaterale del seno coronarico può non determinare una risposta meccanica ottimale in tutti i pazienti^{43,59}, o risultare non associato a un miglioramento clinico e della mortalità dopo CRT⁶⁰⁻⁶¹. Per tener conto della variabilità individuale, alcuni autori hanno pertanto suggerito l'uso dell'ecocardiografia come guida nel posizionamento del catetere ventricolare sinistro, mediante una

misura della dissincronia meccanica⁶²⁻⁶⁴. Ulteriori studi hanno inoltre dimostrato una marcata variabilità individuale anche nella risposta emodinamica acuta alla CRT, sia mediante posizionamento endocardico che per via toracotomica, del catetere ventricolare sinistro, e hanno quindi suggerito che un approccio individuale basato su una valutazione emodinamica intraoperatoria potrebbe essere superiore al posizionamento empirico convenzionale^{43,65-67}.

Nel nostro studio⁵³⁻⁵⁴, l'analisi emodinamica acuta mediante curve pressione volume ha dimostrato che il monitoraggio intraoperatorio del ritardo di attivazione tra ventricolo destro e ventricolo sinistro durante il posizionamento del catetere endocardico VS può determinare un miglioramento della funzione sistolica e ridurre la dissincronia meccanica ventricolare sinistra. L'entità dei benefici emodinamici legati alla stimolazione endocardica biventricolare è risultata inoltre estremamente variabile in relazione alla posizione dei cateteri. Il sito di stimolazione ottimale era specifico per ciascun paziente, del tutto imprevedibile mediante un approccio convenzionale basato sul mappaggio anatomico e non corrispondeva alle regioni con il maggior ritardo elettromeccanico, individuato mediante ecocardiografia TDI, in accordo con studi precedenti⁶⁵⁻⁶⁶. Il sito di stimolazione associato con il massimo ritardo RV-LV è risultato associato ad un miglioramento della funzione contrattile comparabile a quello ottenuto nel sito identificato mediante ottimizzazione emodinamica individuale.

Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che la stimolazione endocardica ventricolare sinistra può avere effetti positivi consentendo una più omogenea e rapida depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare^{42,55-56}.

Il nostro è il primo studio⁵³⁻⁵⁴ che ha valutato negli uomini gli effetti emodinamici acuti della stimolazione biventricolare endocardica, attraverso il rilevamento di numerosi parametri emodinamici.

Rispetto alla sola determinazione del dP/dt_{max} , l'analisi delle curve pressione volume ha consentito la misurazione di ulteriori parametri indipendenti dalle condizioni di pre-carico e post-carico, come lo stroke volume e lo stroke work, ed una più estensiva e accurata determinazione delle funzioni sistolica e diastolica⁶⁷⁻⁶⁸.

Inoltre, l'uso del catetere a conduttanza ha permesso di valutare gli effetti della CRT nel normalizzare il pattern di attivazione ventricolare sinistra attraverso una misurazione continua in tempo reale degli indici di dissincronia.

Van Deursen e coll.⁴² hanno rilevato che il pacing endocardico ventricolare sinistro, studiato su un modello animale (cani con cuore sano e blocco di branca sinistra indotto), era in grado di apportare un grado di resincronizzazione intraventricolare e un incremento del dP/dt_{max} maggiore rispetto al pacing epicardico a livello degli stessi siti. Questi effetti erano stati ricondotti a una più veloce conduzione dell'impulso nel miocardio subendocardico.

La nostra analisi nei pazienti CRT durante stimolazione biventricolare attraverso siti epicardici e endocardici trans murali (ENDO-CS) non ha mostrato differenze significative in termini di performance ventricolare sinistra; questi risultati sono in linea con precedenti studi clinici^{43,66}.

Inoltre, le variabili emodinamiche relative alla funzione diastolica non si sono modificate nei nostri pazienti durante stimolazione biventricolare e sembrano non dipendere dalla configurazione di stimolazione endocardica o epicardica. I

nostri dati confermano quindi i risultati di precedenti studi animali che riportavano solo effetti acuti marginali della CRT sulla funzione diastolica^{47,69}. Tuttavia, sono in contrasto con quanto riscontrato da Derval e coll.⁴³ che ha riportato un miglioramento del riempimento ventricolare sinistro come indicato da un aumento del $-dP/dt_{min}$.

I miglioramenti da noi osservati della eiezione ventricolare sinistra erano associati a una concomitante riduzione della dissincronia meccanica, come dimostrato dall'analisi delle curve pressione volume. La CRT migliorava infatti l'efficienza del ciclo (indicata dalla forma del diagramma pressione volume) con un aumento dell'efficienza globale in presenza di una riduzione degli spostamenti di volume inefficaci durante la fase isovolumetrica. Inoltre la dissincronia durante sistole e la dissincronia durante diastole, i 2 indici che più specificamente quantizzano le dissincronie sistoliche e diastoliche, si riducevano solo per lunghi intervalli AV. E' pertanto possibile che la stimolazione endocardica ventricolare sinistra riduca l'attivazione dissincrona di segmenti ventricolari sinistri consentendo una distribuzione stabile e omogenea della corrente elettrica di depolarizzazione^{42,70}. Comunque, anche se in misura minore, un certo grado di dissincronia VS persiste durante entrambe le modalità di stimolazione CRT (endocardica e epicardica).

I nostri dati suggeriscono che la posizione del catetere LV durante CRT influenza la performance cardiaca, in parte, riducendo la dissincronia elettromeccanica del ventricolo sinistro. Pertanto, una sua ottimizzazione dovrebbe essere proposta come strategia terapeutica per migliorare la risposta alla CRT. Per questo scopo, il pacing endocardico LV offre il vantaggio aggiuntivo di consentire l'accesso ad

una maggior numero di siti di stimolazione rispetto all'impianto epicardico tradizionale o all'approccio toracotomico⁶⁷.

Inoltre, durante stimolazione endocardica ventricolare sinistra si ottiene una attivazione miocardica trasmurale più fisiologica, diretta dall'endocardio all'epicardio e un'attivazione ventricolare più rapida che facilita a sua volta la conduzione interventricolare dei fronti d'onda durante la stimolazione.

Nel cuore di cane sano, la resincronizzazione attraverso stimolazione endocardica ventricolare sinistra dipende in misura minore dal sito di stimolazione, dal momento che tutti i siti sembrano indurre simili benefici emodinamici⁴².

Al contrario, nel nostro studio l'entità degli effetti emodinamici della stimolazione endocardica variava ampiamente in funzione della posizione del catetere ventricolare. Inoltre, il sito di stimolazione ottimale è risultato specifico per ogni paziente e non predetto dalla posizione anatomica. La migliore risposta emodinamica (sito BEST-LV) era frequentemente raggiunta quando il catetere era posizionato in MID-FW o BASE-FW. Il sito di stimolazione ottimale coincideva con la MID-FW in 4 dei 5 pazienti con durata del QRS inferiore a 150 ms e con la BASE-FW in 3 dei 5 pazienti con durata del QRS superiore a 150 ms. Sebbene la nostra casistica sia numericamente limitata, questi risultati contrastano con una ipotesi precedente che suggerisce che il catetere ventricolare sinistro dovrebbe essere posizionato in un sito più basale nei pazienti con QRS inferiore a 150ms⁷¹. In accordo con studi precedenti, la stimolazione apicale ha determinato un miglioramento emodinamico solo in un paziente. In effetti, a parte risultati emodinamici positivi osservati in cuori sani di cane^{42,68,72}, il

posizionamento apicale del catetere ventricolare sinistro è risultato associato a un peggior outcome in recenti esperienze cliniche^{60,73}.

Nella nostra casistica, la miglior risposta ottimale acuta alla CRT è stata registrata in corrispondenza del sito endocardico con il massimo ritardo di conduzione VD-VS⁵⁴.

Recentemente, Gold e coll.⁶⁵ hanno dimostrato che il ritardo elettrico ventricolare basale, misurato sull'ECG di superficie come l'intervallo tra il QRS e il primo picco dell'elettrogramma ventricolare sinistro, è strettamente correlato al reverse remodeling ventricolare ad un follow-up medio dopo CRT e ad un miglioramento della qualità della vita, in accordo con dati preliminari di Singh e coll.⁷⁴. Tuttavia, in tutti questi studi, il ritardo elettrico ventricolare veniva misurato soltanto nella posizione finale del catetere, senza determinare la variabilità del ritardo tra i vari siti né l'associazione tra la variabilità individuale di ciascun paziente e la risposta alla CRT. Piuttosto che valutare la capacità del ritardo elettrico ventricolare nel guidare il posizionamento ventricolare, questi studi riportano l'associazione tra la durata del QRS basale e la risposta alla CRT. Esiste infatti una stretta correlazione tra il ritardo elettrico e la durata del QRS e trials clinici randomizzati hanno dimostrato che un prolungamento significativo del QRS (>150 ms) comporta un maggior beneficio dalla CRT⁸⁻¹⁰. Inoltre, nello studio di Gold⁶⁵, la scelta della posizione del catetere ventricolare sinistro non era guidata dalla determinazione del ritardo elettrico, e la relazione tra il ritardo e la risposta clinica alla CRT era prevalentemente valutata con sito di stimolazione ventricolare sinistro in corrispondenza della parete laterale.

Nel nostro studio⁵⁴ abbiamo invece testato diversi siti di stimolazione ventricolare in ciascun paziente, osservando una correlazione significativa tra risposta emodinamica acuta durante stimolazione biventricolare e tempo di conduzione RV-LV.

L'approccio endocardico ha consentito l'accesso a un maggior numero di siti di stimolazione rispetto al posizionamento epicardico convenzionale, spesso limitato da fattori anatomici legati all'anatomia del seno coronarico e da fattori elettrici (elevate soglie di stimolazione e stimolazione del nervo frenico).

L'individuazione di un parametro funzionale che consenta l'ottimizzazione del sito di stimolazione ventricolare sinistro assume particolare rilievo nel momento in cui nuove tecniche alternative di impianto, come l'approccio transvenoso endocardico³³⁻³⁹, possono superare i limiti di un approccio convenzionale epicardico in seno coronarico. In particolare, la stimolazione endocardica può risultare particolarmente utile in quei pazienti in cui è presente un severo rimodellamento ventricolare con conseguente rimodellamento anche del seno coronarico, che limita le opzioni anatomiche per il posizionamento del catetere.

La determinazione intraprocedurale del ritardo elettrico in corrispondenza del sito di stimolazione ventricolare sinistro può rappresentare un metodo affidabile nell'ottimizzazione del sito di stimolazione, senza la necessità di ricorrere ad un monitoraggio invasivo della performance cardiaca. Il nostro metodo⁵⁴ è innovativo rispetto alle tecniche precedenti⁶⁵ e prevede la misura del ritardo tra l'attivazione locale registrata simultaneamente dagli elettrogrammi intracavitari RV e LV.

Per lo scopo di questo studio, abbiamo applicato un esteso protocollo di stimolazione per testare un'ampia varietà di intervalli AV e abbiamo confrontato la risposta emodinamica ottimale ottenuta con ciascuna configurazione di stimolazione CRT (ovvero il setting associato con il massimo stroke volume). Studi precedenti sulla stimolazione endocardica LV, hanno usato diversi protocolli di stimolazione. Derval e coll.⁴³ hanno valutato la sola stimolazione ventricolare sinistra con 2 intervalli AV; Spragg e coll.⁶⁶ hanno valutato la stimolazione biventricolare con lunghi intervalli AV mentre Peschar e coll.⁶⁸ hanno utilizzato la CRT con intervalli AV corti. van Deursen e coll.⁴² hanno testato in modelli animali un ampio range di intervalli AV sia per la stimolazione biventricolare che per la sola stimolazione sinistra per determinare i vari gradi di fusione tra l'attivazione miocardica intrinseca e quella pacing indotta, osservando che il range di intervalli AV entro i quali si otteneva un beneficio con il pacing endocardico era notevolmente superiore a quelli durante pacing epicardico. I nostri risultati nei pazienti con scompenso cardiaco e dissincronia sembrano contrastare questi risultati. In realtà, gli aggiustamenti del ritardo AV sono risultati in una significativa modulazione adattativa della performance ventricolare sinistra sia durante stimolazione epicardica convenzionale che durante stimolazione endocardica. L'implicazione clinica è che anche in pazienti sottoposti a stimolazione endocardica, l'ottimizzazione dell'intervallo AV può evocare una migliore risposta emodinamica.

Tuttavia non è stato ben definito se gli effetti emodinamici acuti correlino con un miglior outcome a lungo termine, e sono necessari ulteriori studi basati su coorti di pazienti più ampie e con follow-up più lunghi.

Steendijk⁷⁵ e coll. hanno mostrato che il miglioramento acuto della CRT è mantenuto cronicamente e accompagnato da un aumento del reverse remodeling ventricolare sinistro; Duckett e coll.⁷⁶ hanno confermato questi risultati e hanno osservato che una risposta emodinamica acuta può predire lo sviluppo di reverse remodeling in risposta alla CRT. Conformemente, Bogaard e coll.⁷⁷ hanno dimostrato che cambiamenti acuti del dP/dt_{max} erano correlati con l'outcome clinico a lungo termine in pazienti sottoposti a CRT, e Suzuki e coll.⁷⁸ hanno riscontrato che il dP/dt_{max} era un marker prognostico.

Limiti

Il numero di pazienti arruolati nello studio è limitato. In particolare, la dimensione del campione è troppo ridotta per valutare differenze nella risposta tra i differenti substrati e durate del QRS. Inoltre, non abbiamo definito l'effetto della posizione del catetere in CS perché era empiricamente posizionato in una vena laterale o posterolaterale.

Nel nostro protocollo di stimolazione, abbiamo testato siti di stimolazione ventricolare sinistra predefiniti misurando quanto relativamente precoci o tardivi nell'attivazione ventricolare sinistra fossero tali siti senza selezionare specificatamente l'area con l'attivazione più ritardata. Questo avrebbe potuto aggiungere informazioni interessanti.

1.6 Conclusioni

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che la stimolazione biventricolare endocardica, con ottimizzazione del sito di stimolazione endocardico, apporta vantaggi emodinamici superiori alla stimolazione biventricolare convenzionale e può trovare una consistente ricaduta clinica nell'ambito della terapia di

resincronizzazione cardiaca in pazienti affetti da scompenso cardiaco in fase avanzata, ormai refrattario a terapia medica. Si propone pertanto quale valida alternativa al trattamento cardiaco elettrico convenzionale quando la stimolazione convenzionale epicardica non sia perseguibile, per insuccesso dell'approccio transvenoso o per un eccesso dei rischi legati all'approccio chirurgico.

Inoltre, il nostro studio ha individuato un parametro utile nella guida al posizionamento dell'elettrocatteter ventricolare sinistro endocardico, il tempo di conduzione VD-VS, che può essere misurato durante la procedura per individuare le zone di attivazione tardiva al fine di migliorare la risposta alla CRT.

Bibliografia

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2013;127(1): e6-e245.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119: e101-e104.
3. Kannel WB, Soglie P, Mc Namara PM, Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1979; 44:53-59.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 346:1845-1853.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the COMPANION Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure: *N Engl J Med* 2004; 350:2140–2150.
6. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. on behalf of The CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF

- study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:481–489.
7. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007; 28(18):2256-95.
 8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
 9. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.

10. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
11. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P; Document Reviewers, Tendera M, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2677-87.
12. Albouaini K, Egred M, Rao A, Alahmar A, Wright DJ. Cardiac resynchronization therapy: evidence based benefits and patients selection. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 165-72.

13. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, Havranek E, Mehra MR, Piña IL, Young J. Patients Selection for Cardiac Resynchronization Therapy: From the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 111:2146-50).
14. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*. 1997; 96:3273-77.
15. Bax JJ, Gorcsan J III. Echocardiographic and non invasive imaging in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1933-1943.
16. Bax JJ, Van der Wall EE, Schalij MJ. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1803-1804.
17. Reuter R, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparisons of characteristics in responders versus non-responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-350.
18. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J III (2010) Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 31:2326-2339.
19. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 121:1985-1991.

20. Baroldi G, Scmazzone G. Coronary circulation in the normal and pathologic heart. Departement of the army Washington 1976, 47.
21. Pejcovic B, Bogdanovic D. The great cardiac vein. *Surg Radiol Anat* 1992;14:23-28.
22. Shinbane JS, Girskey MJ, Mao S, Budoff MJ. Thebesian valve imaging alectron beam CT angography: implication for resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1566-67.
23. Corcoran SJ, Lawrence C, McGuire MA. The valve of Vieussens: an important cause of difficulty in advancing catheters into the cardiac veins. *J Cardiac Elecrophysiol* 1999;10:804-808.
24. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB, et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2348 -56.
25. Gras D, Böcker D, Lunati M, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace* 2007;9:516 -22.
26. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization on Morbidity and mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
27. Cazeau S, Leclecq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Lindle C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC)

- Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873-880.
28. Higgins SL, Hummel JD, Niaza IK et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-1459.
 29. Mair H, Jansens JL, Lattouf OM, Reichart B, Dabritz S. Epicardial lead implantation techniques for biventricular pacing via left lateral mini-thoracotomy, video-assisted thoracoscopy, and robotic approach. *Heart Surg Forum* 2003;6:412-7.
 30. Gabor S, Prenner G, Wasler A, Schweiger M, Tscheliessnigg KH, Smolle-Jüttner FM. A simplified technique for implantation of left ventricular epicardial leads for biventricular re-synchronization using video-assisted thoracoscopy (VATS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:797- 800.
 31. Koos R, Sinha AM, Markus K, et al. Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach versus lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;94:59-63.
 32. Mair H, Sachweh J, Meursi B, et al. Surgical left ventricular versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:235-42.

33. Van Gelder BM, Scheffer MG, Meijer A, Bracke FA. Transseptal endocardial left ventricular pacing: An alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2007;4:454-460.
34. Jais P, Douard H, Shah DC, et al. Endocardial biventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol* 1998;21:2128-31.
35. Leclercq C, Hager FX, Macia JC et al. Left ventricular lead insertion using a modified transseptal catheterization technique: a totally endocardial approach for permanent biventricular pacing in end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1570-5.
36. Jais P, Takahashi A, Garrigue S, et al. Mid-term follow-up of endocardial biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1744-7.
37. Nuta B, Lines I, MacIntyre I, Haywood GA. Biventricular ICD implant using endocardial LV lead placement from the left subclavian vein approach and transseptal puncture via the transfemoral route. *Europace* 2007;9:1038-40.
38. Morgan JM, Scott PA, Turner NG, Yue AM, Roberts PR. Targeted left ventricular endocardial pacing using a steerable introducing guide catheter and active fixation pacing lead. *Europace* 2009;11:502- 6.
39. Lau EW. A streamlined technique of trans-septal endocardial left ventricular lead placement. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26: 73-81.

40. Bordachar P, Derval N, Ploux S, Garrigue S, Ritter P, Haissaguerre M, Jaïs P. Left ventricular endocardial stimulation for severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):747-53.
41. Strik M, Rademakers LM, van Deursen CJ, van Hunnik A, Kuiper M, Klersy C, Auricchio A, Prinzen FW. Endocardial left ventricular pacing improves cardiac resynchronization therapy in chronic asynchronous infarction and heart failure models. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):191-200.
42. van Deursen C, van Geldorp IE, Rademakers LM, et al. Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-branch hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:580 -7.
43. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:566-75.
44. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

- 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
45. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 2-issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2168–2182.
 46. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, Buis B. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*. 1984;70:812–823.
 47. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J; The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group, The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999;99:2993–3001.
 48. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Pijls NH. The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2305–2310.

49. Steendijk P, Tulner SA, Schreuder JJ, Bax JJ, van Erven L, van der Wall EE, Dion RA, Schalij MJ, Baan J. Quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony by conductance catheter in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H723–H730.
50. Varma C, O’Callaghan P, Mahon NG, Hnatkova K, McKenna W, Camm AJ, Rowland E, Brecker SJ. Effect of multisite pacing on ventricular coordination. *Heart*. 2002;87:322–328.
51. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, Jackson K, Michelucci A, Colella A, Eastman W, Valsecchi S, Hettrick DA. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1634–1641.
52. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105:438–445.
53. Padeletti L, Pieragnoli P, Ricciardi G, Perrotta L, Grifoni G, Porciani MC, Lionetti V, Valsecchi S. Acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronization therapy: assessment by pressure-volume loops. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):460-7.

54. Padeletti L, Pieragnoli P, Ricciardi G, Perrotta L, Perini AP, Grifoni G, Ricceri I, Padeletti M, Lionetti V, Valsecchi S. Larger Interventricular Conduction Time Enhances Mechanical Response to Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Jan 10. doi: 10.1111/pace.12068. [Epub ahead of print].
55. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026–3029.
56. Gold MR, Auricchio A, Hummel JD, Giudici MC, Ding J, Tockman B, Spinelli J. Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2:376–381.
57. Rossillo A, Verma A, Saad EB, Corrado A, Gasparini G, Marrouche NF, Golshayan AR, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: Mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1120–1125.
58. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review. *JAMA* 2007; 297:2502–2514.
59. Ginks MR, Lambiase PD, Duckett SG, Bostock J, Chinchapatnam P, Rhode K, McPhail MJ, Simon M, Bucknall C, Carr-White G, Razavi R,

- Rinaldi CA. A simultaneous X-Ray/MRI and noncontact mapping study of the acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial and epicardial cardiac resynchronization therapy in humans. *Circ Heart Fail*. 2011;4:170–179.
60. Mortensen PT, Herre JM, Chung ES, Bax JJ, Gerritse B, Kruijschoop M, Murillo J. The effect of left ventricular pacing site on cardiac resynchronization therapy outcome and mortality: the results of a PROSPECT substudy. *Europace*. 2010;12:1750–1756.
61. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, et al. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:764–768.
62. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:489–499.
63. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97:1615–1621.
64. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1402–1409.

65. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE, Seth M, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011; 32:2516–2524.
66. Spragg DD, Dong J, Fetters BJ, Helm R, Marine JE, Cheng A, Henrikson CA, Kass DA, Berger RD. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:774–781.
67. Dekker AL, Phelps B, Dijkman B, van der Nagel T, van der Veen FH, Geskes GG, Maessen JG. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1641–1647.
68. Peschar M, de Swart H, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1218–1226.
69. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. 1999;99:1567–1573.
70. Garrigue S, Jaïs P, Espil G, Labeque JN, Hocini M, Shah DC, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation

- using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;88:858–862.
71. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation.* 2004;109:1133–1139.
 72. Vanagt WY, Verbeek XA, Delhaas T, Mertens L, Daenen WJ, Prinzen FW. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: correlation with animal experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:837–843.
 73. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, Kumar P, Das S, Blendea D, Ellinor PT, Mela T, Picard MH, Ruskin JN, Singh JP. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7:639–644.
 74. Singh JP, Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V, Mansour M, et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006; 3:1285–1292.
 75. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, Oemrawsingh PV, Bleeker GB, van Erven L, Putter H, Verwey HF, van der Wall EE, Schalij MJ. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. *Circulation.* 2006;113:1295–1304.
 76. Duckett SG, Ginks M, Shetty AK, Bostock J, Gill JS, Hamid S, Kapetanakis S, et al. Invasive acute hemodynamic response to guide left ventricular lead implantation predicts chronic remodeling

inpatients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1128–1136.

77. Bogaard MD, Houthuizen P, Bracke FA, Doevendans PA, Prinzen FW, Meine M, van Gelder BM. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1126–1132.
78. Suzuki H, Shimano M, Yoshida Y, Inden Y, Muramatsu T, Tsuji Y, Tsuboi N, et al. Maximum derivative of left ventricular pressure predicts cardiac mortality after cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol* 2010; 33:E18–E23.